

ANABOLE UND KATABOLE STEROIDHORMONE
BEI MANN UND FRAU

von

KLAUS FINKENAUER

1960

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Dr. Duesberg

ANABOLE UND KATABOLE STEROIDHORMONE
BEI MANN UND FRAU

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

KLAUS FINKENAUER

aus Bad Kreuznach

MAINZ 1968

Dekan: Professor Dr. Dr. Thews
Referent: Professor Dr. Duesberg
Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 1968



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
I. Fragestellung	1
II. Historik	1
III. Chemie	2
B. Methode	6
C. Ergebnisse	7
I. Der Transport der Steroidhormone im Plasma	6
II. Der Metabolismus	7
III. Die Steuerung der Steroidproduktion	10
IV. Die Steroidhormon-Produktion der einzelnen Organe	14
1. Der Testis	14
2. Das Ovar	16
3. Die Nebennieren-Rinde (NNR)	21
4. Die Leber	23
V. Die Steroidhormone im einzelnen	24
1. Glukocorticoide	24
2. Androgene	25
3. Östrogene	33
D. Diskussion	35
E. Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	39

A. EINLEITUNG

I. FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, die Produktions- und Stoffwechselverhältnisse anaboler und kataboler Steroidhormone bei Mann und Frau darzustellen. Das Hauptgewicht liegt dabei auf den anabolen Hormonen, Androgenen und Östrogenen, deren endokrinologische und auch pharmakodynamische Bedeutung immer mehr an Gewicht gewonnen hat. Wie die zahlreichen Untersuchungen zeigen, die laufend neu erscheinen, sind die Verhältnisse der Östrogene beim Mann bzw. der Androgene bei der Frau immer noch nicht völlig geklärt.

Unter dem Aspekt der anabolen und katabolen Wirkung dieser Hormone auf den Eiweißstoffwechsel wird ihr Einfluß auf die typische Konstitutionsentwicklung der beiden Geschlechter geschildert.

II. HISTORIK

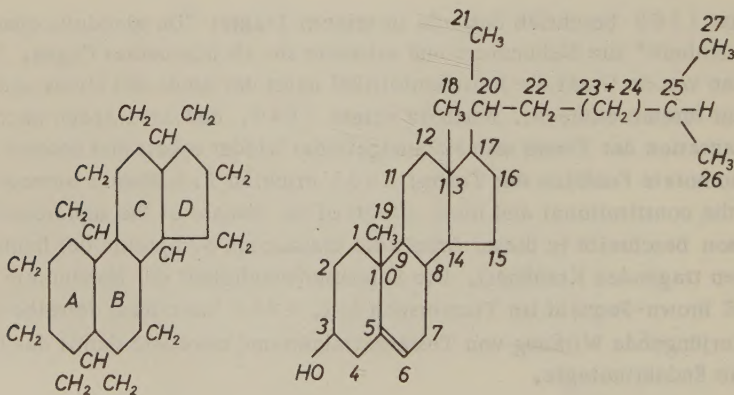
Bereits 1563 beschrieb Eustachi in seinem Traktat "De glandulis quae renibus incubunt" die Nebenniere und erkannte sie als besonderes Organ. 1672 wurden von de Graaf die Bläschenfollikel unter der Rinde des Ovars und das Corpus luteum entdeckt. Berthold zeigte 1849, daß der Kapaun nach Reimplantation der Testes sein Hahnengefieder wieder erhält und beweist damit die humorale Funktion der Testes; 1855 erschien T. Addison's Monographie "On the constitutional and local effects of the disease of the suprarenal capsules". Addison beschreibt in dieser Arbeit die klassischen Symptome der heute seinen Namen tragenden Krankheit. Die Lebensnotwendigkeit der Nebenniere stellte 1856 Brown-Sequard im Tierversuch fest. 1889 berichtete derselbe über die verjüngende Wirkung von Testesextrakten und erweckte damit das Interesse für die Endokrinologie.

1896 erkannte W. Osler die Wirksamkeit peroral verabreichter NN-Extrakte bei M. Addison. 1900 führte Halbau die ersten tierexperimentellen Beweise für die endokrine Wirkung der Ovarien auf die Genitalorgane. In den Jahren 1903-1934 klärte Windaus die Konstitution des Cholesterins und von 1912 bis 1934 Wieland die der Gallensäuren auf. Auf den Erfahrungen von Wieland und Windaus fußend, ermittelte Butenandt die Konstitution des Pregnandiols. 1905 fanden Marchall und Jolly die brunsterzeugende Wirkung von Ovarialextrakten am kastrierten Tier. 1929-1934 gelang die Reindarstellung so-

wohl des Androgens, Androsterons als auch von Östrogen durch Butenandt, Doisy und Marrian. Kurz darauf isolierte Laqueur 1935 das Testosteron aus Testesgewebe, worauf die Konstitutionsaufklärung und Partialsynthese durch Ruzicka, Wettstein und Butenandt erfolgte. Cushing beschrieb unterdessen 1932 die Überfunktion des Hypophysen-NN-Systems. 1937-1957 gelang es den Arbeitsgruppen Reichstein, Wintersteiner, Pfeiffner und Kendall, die Rindenhormone Corticosteron, Cortison und Cortisol zu isolieren, ihre Konstitution aufzuklären und sie zu synthetisieren. 1942 wird das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) von Li und Sayers isoliert, und 1946 beschreibt Selye das allgemeine Adaptationssyndrom. 1948 wird von Hendriks und Mitarbeitern die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons entdeckt (46, 67).

III. CHEMIE

Sowohl die anabolen Steroidhormone, die Androgene und Östrogene, als auch die katabolen, die Glukocorticoide leiten sich vom Steran ab, einem vollständig hydrierten Cyclopentanophenatren (46, 67, 72).



Steran

Cholesterin

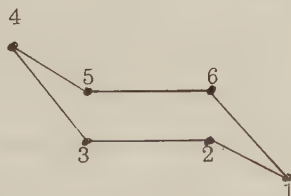
Die drei sechsgliedrigen Ringe und der eine fünfgliedrige wurden mit A, B, C und D bezeichnet. Am Beispiel des Cholesterins (Cholesta-5-en-3beta-ol) wurde die Numerierung der C-Atome demonstriert, wodurch die Nomenklatur vereinfacht wird (64, 67).

Außer den cyclischen Ringen des Cyclopentanohydrophenantrens besitzen die meisten natürlichen Steroide und Sterane noch zwei anguläre Methylgruppen an C10 und C13. Vom Steran leiten sich nun zunächst das Pregnan (Steranring mit 2 Methylgruppen an C10 und C13, Äthylseitenkette an C17), das Androstan (2 Methylgruppen) und das Östran (eine Methylgruppe an C13) ab. Durch Substituierung der H-Atome besonders an C3, C7 und C17 mit Hydroxyl- und Ketogruppen und durch Veränderung des Grundskeletts durch eine Doppelbindung zwischen C4 und C5 entstehen dann die übrigen Derivate. So leiten sich vom Pregnan die NNR und die Corpus-luteum-Hormone ab, vom Androstan die männlichen und vom Östran die weiblichen Sexualhormone (67).

Durch die sechs asymmetrischen Kohlenstoffatome sind zahlreiche Stereoisomeren möglich. Während die Ringe A/B in cis- und trans-Stellung verbunden sein können, kommen die Ringe B/C und C/D nur in trans-Verbindung vor (46, 67). Physikochemische Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß alle Ringe des Steroidskeletts in der stabilen Sesselform vorliegen. Auf Grund der normalen Valenzwinkel (an den C-Atomen) kann nämlich der einfach hydrierte Sechsering, das Cyclohexan, in zwei Formen vorkommen, die als Sessel- und Wannenform bezeichnet werden. Diese Erscheinung läßt sich durch die Lehre von den gerichteten Valenzen erklären, die aussagt, daß die Bindungen an einem C-Atom gerichtet und bestrebt sind, einen Winkel zu umschließen, der dem Tetraederwinkel entspricht (35, 72).



Wannenform



Sesselform

Die größere Stabilität der Sesselform, die den Ringen des Steroidskeletts eigen ist, gegenüber der Wannenform mag durch die repulsiven Kräfte der H-Atome bedingt sein, die bei der Wannenform größer sind, da die H-Atome hier näher beisammenstehen (46).

Die Substitution von H-Atomen durch Seitenketten, Hydroxy- und Ketogruppen bedingt weitere Stereoisomeren, von deren Struktur die biologische Aktivität der Steroide abhängt. Als Bezugspunkt für die stereochemischen Verhältnisse wurden die beiden angulären Methylgruppen an C10 und C13 festgelegt, die als über die Papierebene herausragend sich vorzustellen sind. Alle Substituenten, die in der Ebene der beiden Methylgruppen liegen, werden mit den Beisilben cis, normal oder beta bezeichnet. Substituenten, die in der entgegengesetzten Richtung angeordnet sind, tragen die Bezeichnung trans, allo oder alpha. Punktiierte Valenzstriche bedeuten in einer Formel alpha-, ausgezogene Valenzstriche dagegen beta-Konfiguration (29, 64).

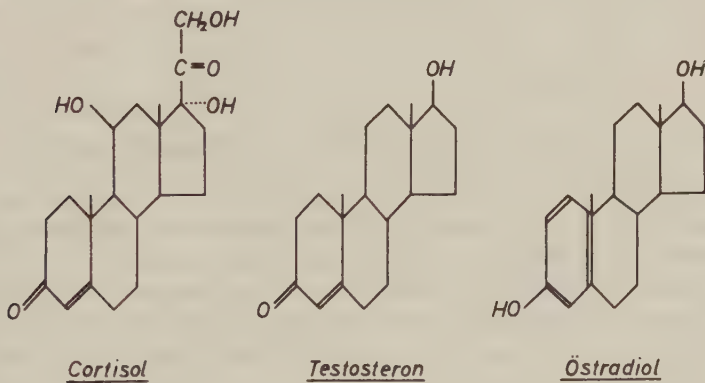
Die Seitenkette an C17 kommt nur in beta-Stellung vor, die Hydroxylgruppe an C17 in alpha-Stellung, diejenige an C11 in beta-Stellung. Die Hydroxylgruppe der Sexualhormone an C3 kann dagegen in alpha- und beta-Stellung vorliegen (67). Bei den biologisch aktiven NNR-Hormonen findet man an C20 eine Ketogruppe, die einer Hydroxylgruppe an C21 benachbart ist. Dabei befindet sich die Ketolgruppe in Alpha-Stellung zum Alkohol, eine alpha-Ketolgruppierung also, die das Reduktionsvermögen der NNR-Hormone erklärt.

Die Glukocorticoide haben zusätzlich noch eine 17alpha-Sauerstofffunktion und werden deshalb auch als Dioxyacetonsteroiden bezeichnet. Die Ähnlichkeit dieser Steroide mit den Kohlenhydraten könnte ein Hinweis auf den Wirkungsmechanismus dieser Steroide im KH-Stoffwechsel sein (46).

Die Synthese der Steroidhormone geht bei allen bis zur Stufe des Cholesterins parallel, welches ein obligates Zwischenglied jeder Steroidhormonbiosynthese darstellt. Im einzelnen ergeben sich bei der Synthese folgende Schritte, die, wie bei der Synthese aller Kohlenwasserstoffe, vom Acetat ausgehen. Es kondensieren sechs aktive Isoprenmoleküle zum Squalen, worauf eine Cyklisierung erfolgt mit den Reaktionsprodukten Lanosterol, 24,25-Dihydrolanosterol und schließlich Cholesterin. Bis zu diesem Zwischenglied ist der Syntheseweg für alle Steroide gleich (46, 3, 40).

Zu den Glukocorticoiden bzw. dem Cortisol führt die Synthese nun weiter durch Abspaltung der Seitenketten über das delta-5-Pregnenolon zum Progesteron. Es folgen das 17-Hydroxyprogesteron, das 17-Hydroxy-Desoxycorticosteron und schließlich das Cortisol (125). Zu jedem Umbau- bzw. Aufbauschritt sind spezifische Enzymsysteme notwendig, die wiederum nur in einer ganz bestimmten Reihenfolge wirksam werden können. Dazu gehören unter anderem die 3beta-Dehydrogenase, die 17alpha-Hydroxylase, die 21-Hydroxylase und die 11 beta-Hydroxylase (67).

Zu den Androgenen führen vom Cholesterin aus zwei Aufbauwege. Der erste hat ebenfalls das delta-5-Pregnenolone, das 17-Hydroxyprogesteron und das Progesteron als Zwischenglieder und führt aber nun zum Androsta-4-en-3, 17-dion bzw. zum Testosteron. Der 2. Weg führt vom Cholesterin aus über das Dehydroepiandrosteron zum Androsta-4-en-3, 17-dion. Einige andere Möglichkeiten werden später noch Erwähnung finden (49, 67, 7, 55). Die Östrogene entstehen schließlich aus den Androgenen, wobei sowohl das Androstendion als auch das Testosteron als mögliche Vorstufe in Frage kommen. Auch das Dehydroepiandrosteron (DHE) wurde als Vorstufe der Östrogensynthese gefunden (42, 45, 50).



Cholesterin = Cholesta-5-en-3beta-ol
 delta-5-Pregnenolone = Pregna-5-en-3beta-ol-20-on
 Progesteron = Pregna-4-en-3, 20-dion
 17-Hydroxyprogesteron = Pregna-4-en-3, 20-dion-17alpha-ol
 17-Hydroxy-Desoxycorticosteron = Pregna-4-en-3, 20-dion-17alpha-21beta-diol
 Cortisol = Pregna-4-en-11beta, 17alpha, 21-triol-3, 20-dion
 Androstendion = Androsta-4-en-3, 17-dion
 Dehydroepiandrosteron = Androsta-4-en-17-on-3beta-ol
 Testosteron = Androsta-4-en-17beta-ol
 Ostradiol = Östra-1, 3, 5-trien-3, 17beta-diol

B. METHODE

Nach Einarbeitung in das Sachgebiet durch verschiedene Lehrbücher der Endokrinologie wurde teils mittels Hinweisen in der jeweiligen Literatur, teils durch Informierung im Index Medicus die Literatur zusammengetragen. Dies bezieht sich auf die Arbeiten, die dem Verfasser sowohl sprachlich als auch durch die Bibliothek zugänglich waren. Zusätzlich wurden regelmäßig die für dieses Sachgebiet in Frage kommenden Fachzeitschriften studiert. Widersprüchliche Angaben und Auffassungen in verschiedenen Arbeiten wurden nur berücksichtigt, falls sie im Zusammenhang mit dem Thema wichtig erschienen. Es werden ausschließlich die Originaltexte zitiert.

C. ERGEBNISSE

I. DER TRANSPORT DER STEROIDHORMONE IM PLASMA

Die Steroidhormone kommen im Plasma einerseits frei und verestert und andererseits frei oder an Blutbestandteile assoziiert vor. Diese Blutbestandteile sind Albumine, Globuline, Erythrozyten und Leukocyten (61).

Quantitativ dürften die Albumine an erster Stelle stehen, da sie mengenmäßig die übrigen Plasmaproteine bei weitem überwiegen. Sie dienen dabei gleichzeitig als Lösungsvermittler und als Transportvehikel (46).

Der größte Teil der Glukocorticoide wird an ein spezifisches Plasmaprotein gebunden, einem α -Globulin, das sogenannte Transcortin. Die Bindungskapazität dieses Proteins beträgt z.B. für das Cortisol $20,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und steigt während der Schwangerschaft und auch nach Östrogengabe auf $30,0$ bis $128,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ an. Ist das Transcortin mit Cortisol abgesättigt, wird dieses an Albumine gebunden (20). Das Cortisol ist außerdem in der Lage, sich an Erythrocyten und Leukocyten zu binden, aber nur in freiem und nicht esterifiziertem Zustand (61). Die Erythrocyten stellen auch für die freien 17-Hydroxy-Ketosteroide ein recht wichtiges Vehikel dar, da sie immerhin 25,0% der gesamten freien 17-Hydroxy-Ketosteroide im Plasma binden (121). Dagegen scheinen das Dehydroepiandrosteron und das Androsteron, ohne Rücksicht auf ihre absolute Konzentration, nicht dazu in der Lage zu sein, sich an Erythrocyten zu binden (61).

Androsteron = 5 α -Androstan-3 α -ol-17-on

Die chemische Art der Steroid-Plasmaprotein-Bindung ist bisher noch nicht genau definiert worden. Man nimmt z.B. van der Waal'sche Kräfte und Komplexbildung bzw. Assoziation an. Die bindenden Kräfte sind dabei in der Größenordnung einer Wasserstoffbindung, also recht schwach. Ob darüber hinaus die Steroid-Protein-Bindung noch eine besondere physiologische Funktion bei der hormonalen Regulation besitzt, steht in Frage, da nämlich häufig biologisch sehr wirksame Corticosteroide schwächer und weniger gebunden werden als weniger wirksame (46).

II. DER METABOLISMUS

Das Steroidgleichgewicht wird durch einen Regelkreis aufrecht erhalten, in dem die Leber als Hauptorgan des Steroidumsatzes einen Gegenspieler der Nebenniere darstellt. Die Steroidstoffwechselaktivität der Leber ist geradezu als die bestimmende Größe für die zur Aufrechterhaltung eines normalen Plasmaspiegels notwendigen Aktivität von Hypophyse und NN anzusehen. Gleichzeitig stellt sie eine Variable dar, abhängig von verschiedenen exo- und endogenen Faktoren, die auf diesem Wege in den Regelkreis eingreifen (115, 116).

So ist die Ausscheidung der konjugierten Metaboliten der Corticosteroide unter verschiedenen Bedingungen wesentlich variabler als die der unkonjugierten. Nach ACTH und Cortisonverabreichung steigerte die Leber ihre Kapazität, Corticosteroide zu metabolisieren, entsprechend der auf die Verabreichung folgenden Corticosteroidzunahme im Blut. Es äußerte sich dies in einer zunehmenden Ausscheidung der konjugierten Metaboliten der 11-Hydroxy-Ketosteroide im Urin. Allerdings ist ein Teil der erhöhten Ausscheidung auf die ebenfalls gesteigerte renale Clearance zurückzuführen. Jedoch waren trotz der erhöhten Ausscheidung die Plasmawerte der konjugierten Metaboliten über längere Zeit erhöht. Mit dieser adaptiven Fähigkeit kann die Leber als regulatorischer Mechanismus für die Hormonkonzentration angesehen werden (118).

Einer der exogenen Faktoren, die in den Regelkreis eingreifen, ist der Sexualstatus. Die biologische Halbwertszeit verschiedener Corticosteroide war bei weiblichen und männlichen Ratten unterschiedlich. Durch Behandlung der weiblichen Tiere mit Testosteron wurden diese geschlechtsspezifischen Unterschiede ausgeglichen, woraus sich schließen läßt, daß anabole Steroide bei weiblichen Tieren das Ausmaß des Steroidumsatzes in der Leber und die Aktivität der NN beeinflussen (115). Weitere exogene Faktoren stellen die Schild-

Cortison = Pregna-4-en-17alpha, 21-diol-3,20-dion

drüsenfunktion und der Ernährungszustand dar. Der Ernährungszustand wirkt über die Energielieferung für die Stoffwechselvorgänge auf den Steroidumsatz in der Leber ein. Bei hungernden Tieren findet man einen verlangsamten Steroidumsatz, da für die Steroidhydrierung nicht mehr ausreichend reduziertes Triphosphorpyridinnucleotid (TPN) zur Verfügung steht. Eine weitere Ursache für den verminderten Steroidumsatz ist die verringerte Aktivität der in den Mikrosomen lokalisierten 5-alpha-Reduktase, wahrscheinlich verursacht durch Störung der Enzymsynthese infolge unzureichender Energielieferung bei Hunger (116).

Die oben erwähnte Adaptationsfähigkeit der Leber an den Corticoidspiegel des Blutes, in Form der Änderung ihrer metabolischen Aktivität, läßt an die Möglichkeit der Existenz eines autoregulatorischen Systems des Corticosteroidmetabolismus in der Leber denken. Der Mechanismus desselben mag über eine Erhöhung der delta-4-3-Keton-Reduktion durch Stimulation der Carbohydratsynthese und der damit verbundenen Veränderung der Stoffwechselenergie der Leber führen (118).

Die Steroide werden, wie schon erwähnt, zum größten Teil in der Leber, aber auch zusätzlich in peripheren Organen abgebaut. Es findet sich zwei Stunden nach der intravenösen Applikation von radioaktivem Cortisol die höchste Konzentration in der Leber, und zwar 2/3 in konjugierter und 1/3 in freier Form. Zunächst werden Cortison bzw. Cortisol durch Reduktion am Ring A in die inaktiven Dihydro- und vor allem Tetrahydroverbindungen umgebaut. Darauf erfolgt unmittelbar die Kopplung dieser hydrierten Abbaustufen an Schwefel- und Glukuronsäure. Der Hauptteil des Cortisols erscheint damit im Urin als konjugiertes Urocortison. Bei einem Teil der konjugierten Abbauprodukte wird nun zusätzlich die 17-alpha-Ketolseitenkette abgebaut. Die 11-Hydroxygruppe geht dabei nie verloren, so daß die 11-Hydroxy-17-Ketosteroide entstehen. 17-Ketosteroide ohne die 11-Oxygruppe entstammen extraadrenalen Quellen der 11-Desoxyverbindungen wie 17-Hydroxycortexon bzw. 17-Hydroxyprogesteron. Das Verhältnis von alpha- und beta-Isomeren, die beim Lösen der delta-4-Doppelbindung entstehen, hängt vom Vorhandensein der funktionellen Gruppen an C11 und C17 ab und erlaubt daher Rückschlüsse auf die Herkunft der Metaboliten. Mit den Faeces verlassen rund 2 - 4% der Corticosteroide den Körper (67).

Auch der Abbau der übrigen Steroidhormone umfaßt im allgemeinen die drei Schritte der Reduktion der 4-en-3-on-Gruppe, Abbau der Seitenkette, und schließlich Konjugation der im Ring A reduzierten Steroide. Dabei werden die 3-beta-Hydroxysteroide an Glukuronsäure gekoppelt, die 3alpha-Hydroxy-

steroide dagegen an die Schwefelsäure. Diese drei Reaktionen sind praktisch irreversibel und führen zur Inaktivierung der Hormone.

Diese Umwandlungen wurden *in vitro*, d.h. an Gewebspräparaten, vor allem in der Leber, aber auch in Nieren- und Muskelpreparaten, wenn auch dort in geringerem Maße, beobachtet (46).

Die Abbauvorgänge in der Leber sind an die Leberzell-Mikrosomen gebunden und von der Anwesenheit von TPN-H und Sauerstoff abhängig (18).

Die Leber scheidet die sulfurierten und glukuronierten Steroidmetaboliten über die Galle in den Darm aus, wo eine ausgedehnte Rückresorption erfolgt, so daß diese Abbauprodukte über die Pfortader erneut in die Leber gelangen, ein enterohepatischer Kreislauf also. Was danach nicht über die Nieren ausgeschieden wird, gelangt teilweise über den Ductus thoracicus mit der Lymphe wieder in den großen Kreislauf und wird im Gewebe abgelagert (26, 37).

Die Hauptstoffwechselprodukte der Androgene stellen das Etiocholanolon und das Androsteron dar, d.h. sie sind die Metaboliten des Testosterons, des Androstendions, des DHE und dessen Sulfat. Nun fand man beim Mann mehr Androstendion als Etiocholanolon an Schwefelsäure gekoppelt, während bei der Frau gerade die entgegengesetzten Verhältnisse herrschten. Auch bei den glukuronierten Metaboliten fand man ähnliche geschlechtsspezifischen Unterschiede. Es besteht demnach bei beiden Geschlechtern ein unterschiedlicher Androgenstoffwechsel bei den gleichen Vorstufen (6).

Bei Lebererkrankungen, wie z.B. der Cirrhose, besteht fast regelmäßig eine Verminderung der 17-Ketosteroidausscheidung, die im Normalfalle beim Mann 15 mg/die und bei der Frau 10 mg/die beträgt (83). Dafür ist einerseits eine bei Cirrhotikern verminderte adrenocorticale Produktion verantwortlich und andererseits die Unfähigkeit der erkrankten Leber, wasserlösliche Stoffwechselprodukte herzustellen, worauf auch das vermehrte Auftauchen freier Steroide im Kreislauf hinweist (13, 105). Dabei wird die verminderte Stoffwechselaktivität die primäre Ursache darstellen, da die dadurch vermehrt im Plasma erscheinenden freien Corticosteroide die ACTH-Sekretion des Hypophysen-Vorderlappens (HVL) vermindern und damit auch die Tätigkeit der NNR.

Ein abschließendes Schema (s.S.10) über den Zusammenhang der Steroidproduktion im Körper und 17-Ketosteroiden im Harn mag noch einmal die Verhältnisse verdeutlichen:

Produktion in mg/24 Std.

17-Ketosteroide im Harn
in mg/24 Std.

	♂	♀		♂	♀
Dehydroepiandrosteron	20	15			
Androstendion	8	2	DHE	3	2
Testosteron				5	3
11-Desoxycorticosteroide				4	3
11-Oxycorticosteroide			11-Oxy-17-Keto- steroid	3	2
11beta-OH-Androstendion					
			Gesamt-17-Keto- steroid (83)	15	10

III. DIE STEUERUNG DER STEROIDPRODUKTION

Die Aktivität der Neben-Nieren-Rinde (NNR) wird, bezüglich der Produktion von Androgenen und Glukocorticoiden, durch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens (HVL) gesteuert. Wie schon erwähnt, übt auch der autoregulatorische Mechanismus des Corticosteroid-metabolismus in der Leber eine steuernde Funktion aus.

Das ACTH stellt ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Polypeptid dar, mit einem Molekulargewicht von ca. 20 000. Im Gegensatz zu anderen Hormonen ist seine volle biologische Wirksamkeit nicht an das intakte Molekül gebunden, denn schon die ersten 24 Aminosäuren reichen zur vollen Wirksamkeit aus (46, 90). Das ACTH wird wahrscheinlich in den basophilen Zellen des HVL gespeichert, wofür unter anderem spricht, daß bei Cushing-Kranken häufig ein basophiles Adenom zu finden ist (46).

Eng gekoppelt mit dem ACTH ist das Melanophoren-stimul.-Hormon (MSH). Zunächst glaubte man sogar, diese beiden Hormone seien miteinander identisch. So fand man nach langdauernder ACTH-Applikation sowie nach Adrenalektomie eine addisonähnliche Pigmentierung, die sich nach Cortisonverabreichung zurückbildete (67). Eine stimulierende Wirkung des MSH auf die Sekretion von Adrenocorticosteroiden wurde sowohl in vitro als auch in vivo festgestellt (23).

Die Dauerregulation der ACTH Sekretion beruht auf einem Rückkopplungsmechanismus mit der Hormonproduktion der NNR und ist damit von der Plasmakonzentration der Corticosteroide, besonders des Cortisols, abhängig. Erreicht der Plasmacortisolspiegel eine bestimmte Höhe, wird die ACTH Sekretion eingestellt, sinkt er dagegen ab, wird sie vermehrt. Dieser Mechanismus ist für die Homöostase des Organismus auf lange Dauer unter normalen Bedingungen verantwortlich. Bei Stress-Situationen setzt ein zweiter Mechanismus ein, der vom Hypothalamus ausgelöst bzw. reguliert wird (85).

Die Regulierung erfolgt dabei mittels des sog. Corticotropin-Releasing-Faktors (CRF), der auf neurohumoralem Wege über das hypophysäre Pfortadersystem vom Hypothalamus zum HVL gelangt (10). Der CRF wurde zunächst in einer Oxytocinpräparation nachgewiesen und mit dem Vasopressin für identisch gehalten. In dem Extrakt fand sich jedoch neben der Vasopressin-Fraktion noch eine Substanz, die im Sinne der CRF-Wirkung noch viel aktiver war. Kürzlich gelang es nun aus neurohypophysären Extrakten zwei Fraktionen weitgehend rein darzustellen, die als alpha- und beta-CRF bezeichnet wurden. Beide besaßen sowohl in vitro als auch in vivo bereits in kleinen Dosen ACTH stimulierende Wirksamkeit (46). In relativ kleinen Mengen besitzt auch das Vasopressin eine CRF-artige Wirkung, während sich bei größeren Dosen eine ACTH-artige zeigt (12).

Zu der Aufrechterhaltung des Corticosteroidspiegels im Blut bei Stress scheinen auch periphere Hormondepots beizutragen. So konnten aus der Skelettmuskulatur und anderen peripheren Geweben zehn verschiedene Corticosteroidfraktionen isoliert werden. Der Hormongehalt dieser Gewebe nahm nach Adrenalectomie langsam ab, währenddessen der Plasmaspiegel der Corticosteroide über sechs Tage hin auf normaler Höhe gehalten wurde. Nach intravenöser Cortisolapplikation fand man eine beträchtliche arterio-venöse Differenz desselben in diesen Geweben. Die Hormone scheinen demnach in diesen Geweben aufgefangen und gespeichert zu werden, um bei Notfällen mobilisiert werden zu können (33, 112).

Die Plasmaschwelle des Cortisols ist während der gesamten Dauer eines Stress angehoben, wodurch sowohl eine erhöhte ACTH-Sekretion als auch ein Cortisolspiegel erreicht wird, der weit über dem normalen Wert liegt (85).

Die Produktion der Androgene durch die NNR ist in diese Regulationsmechanismen miteinbezogen, ohne daß diese Hormone in die Steuerung eingreifen könnten (31).

Der Wirkungsmechanismus des ACTH scheint mit der Aktivierung des zyklischen Nukleotids Adenylsäure 3,5 eingeleitet zu werden, die eine Kinase stimuliert. Diese wiederum katalysiert den Abbau des Glykogens zu Glukose-6-phosphat, welches entweder Pyruvat und reduziertes Diphosphorpyridin-Nukleotid (DPN-H) bildet, oder aus zwei seiner Moleküle entstehen durch Oxydation ein Pentosemolekül und zwei reduzierte Triphosphorpyridin-Nukleotid Moleküle (TPN-H). Darauf greifen das TPN-H bzw. das DPN-H in die enzymatischen Reaktionen ein (85).

Vermutlich sind sowohl für die ACTH-Regulation des Hypothalamus als auch für die Regulation des somatotropen Hormons (STH) Glukorezeptorzellen oder glukosensitive Zellen verantwortlich, die in der Art eines Glukostats im Hypothalamus die Regulation beeinflussen. Man fand bei physiologischen Untersuchungen, daß die Funktion bestimmter hypothalamischer Neuronen von Blutzuckerwerten abhängig ist (1).

Die neurohumorale Natur der Kontrolle des Hypothalamus auf die gonadotrope Funktion der Hypophyse steht ebenfalls mit Sicherheit fest. Der Hypothalamus stellt dabei das Integrationszentrum der neurophysiologischen Informationen dar, die ihm erlauben, den Rhythmus der genitalen Phänomene bzw. die Regulierung dieses Rhythmusses zu bestimmen. Auch hier besteht die Kontrolle des Rückkopplungsmechanismus.

Die Information zufälliger oder zyklischer Variationen des äußeren Milieus wird über chemische Vermittlerstoffe zur Eminentia mediana geleitet und von dort über Pfortadergefäße zur Hypophyse. Der genaue Ursprung und die Natur der chemischen Überträgersubstanzen, die in die Regulation der Gonadenfunktion eingeschaltet sind und unter dem Begriff Gonadotropin-Releasing-Factor (GRF) zusammengefaßt werden, sind noch unbekannt (89).

Als Zentrum der Regulation der Gonadotropinsekretion der Hypophyse wird ein Areal des Hypothalamus in der Nähe der Eminentia mediana angenommen. Nach Zerstörung dieses Areals und der Corpora mamillaria ist sowohl ein Verschwinden des Sexualverhaltens als auch eine beträchtliche Atrophie der Gonaden zu beobachten (2). Auch die kompensatorische Hypertrophie der NNR bei Stress bleibt bei Läsionen in diesem Gebiet aus (127).

Die hypophysäre Steuerung der Gonaden ist bei Mann und Frau wahrscheinlich eine zweifache. Bei beiden Geschlechtern sind die zwei gonadotropen Hormone FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon), auch ICSH (interstitial-cell stimulating hormone) genannt, identisch. Während bei der Frau das FSH die Bildung der Follikelhormone und das LH die

die des Corpus Luteum lenkt, werden beim Mann durch das FSH die Tubuli und durch das LH die Leydig-Zellen stimuliert.

Die Gültigkeit des Gesetzes, daß bei den drei von dem HVL gesteuerten Drüsen, Testis, Ovar und NNR, jeweils das Hormon der gesteuerten Drüse die Sekretion des stimulierenden Hormons hemmt, trifft nur auf die beiden letzteren zu, während beim Hoden die Verhältnisse komplizierter zu sein scheinen. Die GRF-Sekretion des Hypothalamus konnte zwar durch Injektion von Testosteronpropionat merklich reduziert werden, dagegen stieg sie nach Kastration an; jedoch unter physiologischen Verhältnissen zeigt das Testosteron wenig Einfluß auf die Gonadotropinsekretion. Im Gegensatz dazu vermögen bereits geringe Dosen Östrogen die Gonadotropinsekretion zu hemmen. Da die Östrogene ja auch beim Mann produziert werden, scheint ihre Rolle hier als Regulatoren der Gonadotropinsekretion wahrscheinlich zu sein (67, 82).

Wie die Untersuchungen an Ratten erwiesen, hat der Hypothalamus noch eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Funktion, die den weiblichen Geschlechtszyklus aufrecht erhält. Voraussetzung für die zyklische Absonderung des LH ist eine intakte Area praeoptica, denn nach Zerstörung derselben wendet sich die Funktion des Hypothalamus vom weiblichen zum männlichen hin. Es hat den Anschein, als funktioniere der weibliche Hypothalamus auf der Grundlage des männlichen, nur daß noch ein Kontrollzentrum für die zyklische Absonderung des LH hinzukommt, das im vorderen Teil des Hypothalamus lokalisiert wäre.

Mit der Erhöhung des GRF nach Kastration beim Männchen geht eine vermehrte Sekretion des LH einher, ohne daß dessen Synthese erhöht wäre. Dagegen findet sich beim kastrierten Weibchen eine Stimulation der LH Synthese ohne erhöhte Ausscheidung bei niedrigem GRF-Spiegel. Damit scheint eine paradoxe Wirkung der weiblichen und männlichen Sexualhormone auf den Hypothalamus zu bestehen (89).

Als regulierendes und modifizierendes Organ im Steroidstoffwechsel ist noch die Niere zu nennen. Die Clearance zeigt eine geschlechtsspezifische Nierenleistung, die bei Mann und Frau einen fast gleichen Androgenspiegel im Blut gewährleistet. So fand man bei Männern und Frauen im Plasma Durchschnittswerte für DHE $140 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, für Etiocholanolen 18 und für Androsteron $30 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, die sich völlig entsprachen. Während nun die Clearance des DHE bei Mann und Frau mit 1-3 ml/min keinen Unterschied zeigte, schwankte bei Männern die Clearance für Androsteron zwischen 2-18 ml/min, bei Frauen betrug sie nur 2-8 ml/min, beim Etiocholanon fand man bei Männern eine Clearance von 2-10 ml/min, dagegen bei Frauen nur 1,5-6 ml/min (66).

Eine besonders feine Kontrolle wird noch durch die Steroide selbst ausgeübt, spezifische Substrate und Produkte miteinbeziehend. Sie erfolgt wahrscheinlich auf der Basis einer Blockierung der 11-beta-Hydroxylase durch die C19-Steroide bzw. deren Beeinflussung durch diese Steroide überhaupt. Die Blockierung der 11-beta-Hydroxylase würde zu einer Verminderung der Corticosteroide im Kreislauf führen, mit einer erhöhten ACTH Sekretion als Folge und einem Anstieg der aus der NNR stammenden Androgene. Es kann dies zu einem tückischen Kreislauf führen mit einer Maskulinisierung, wie man es z.B. bei der hypertensiven Form der kongenitalen Hyperplasie der NN findet (28).

IV. DIE STEROIDHORMON-PRODUKTION DER EINZELNEN ORGANE

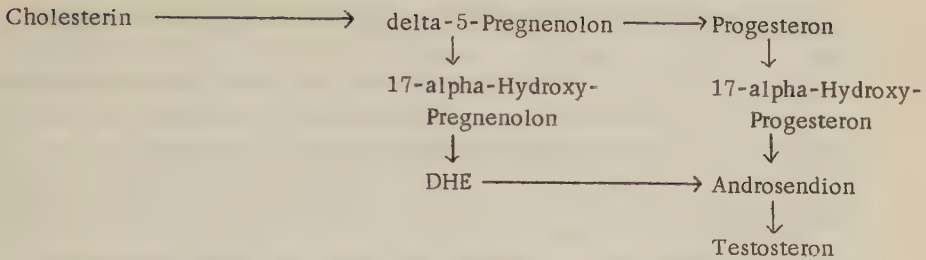
Die drei Steroidhormone produzierenden Drüsen, Testis, NNR und Ovar unterscheiden sich in ihrer Enzymausstattung lediglich quantitativ und nicht qualitativ (46). Es existieren nämlich in den Testes die gleichen biosynthetischen Wege wie im Ovar und der NNR. Es ist deshalb zu vermuten, daß die organspezifische Steroidelaboration nur das Ergebnis von Veränderungen in der Aktivität bestimmter biosynthetischer Enzyme darstellt, die jedoch in allen Steroid produzierenden Zellen vorzufinden sind (50).

Es sollen nun die Möglichkeiten der einzelnen Organe, Steroide zu produzieren, unter mehr oder minder physiologischen bzw. unphysiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen geschildert werden.

1. Der Testis

Der Hoden gilt als Hauptproduktionsstätte des wichtigsten Androgens überhaupt, des Testosterons. Es wird in den Leydig-Zellen des Hodeninterstitiums produziert, die auf Verabreichung von Human-Chorionic-Gonadotropin (HCG) mit einer Hyperplasie reagieren, wobei gleichzeitig eine Erhöhung der 17-Ketosteroideausscheidung stattfindet (38, 67).

Als quantitativ wichtigster Syntheseweg des Testosterons gilt derjenige mit Progesteron und 17-alpha-Hydroxyprogesteron als Zwischenprodukte, neben dem noch ein Syntheseweg über das DHE besteht (7, 41, 113).



Das DHE wurde im menschlichen Sperma aus typischen Zimmermann-Chromogenen, die mit 17-Ketosteroiden identisch sind, isoliert und identifiziert und ein Wert von $6,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Sperma gefunden (27). Im menschlichen Sperma fanden sich zusätzlich Substanzen, die an kastrierten weiblichen Ratten die gleichen Wirkungen zeigten wie Östrogene. Nach Sperma-Injektion wurden bei ihnen typische Veränderungen an Uterus und Vagina ausgelöst und hämorrhagische Follikel produziert (24, 101, 104). Man fand schließlich die Östrogene im Sperma in folgender Verteilung: Östron $60 \mu\text{g}$, 17-beta-Östradiol $10 \mu\text{g}$ und Östriol $30 \mu\text{g}$ jeweils pro 1000 ml Samen (24). Diese Östrogene sind ausschließlich in freier Form vorhanden.

Während im Samen das Östron den Hauptanteil der Östrogene ausmachte, war es im Hodengewebe selbst gar nicht aufzufinden. Man fand hier ausschließlich das Östradiol und kalkulierte seine Menge auf $5,7 \mu\text{g}/\text{kg}$ Testisgewebe (24, 39). Man fand jedoch eine große Kapazität des Hodengewebes, Östrone in Östradiol umzuwandeln, und es ist möglich, daß das Sekretgemisch aus Prostata und Seminaldrüsen Enzyme enthält, die diese Umwandlung fördern (24).

Als Stellen der Östrogenproduktion im Hoden kommen die Sertoli-Zellen, das Tubulus-Epithel und die Leydig-Zellen in Frage. Man fand die uterotrope Wirkung bei Ejakulaten von Kranken mit Klinefelter-Syndrom, bilateralem Kryptorchismus, Sertoli-Cells-only-Syndrom und bei Normalen. Da das Tubulusepithel beim Klinefelter-Syndrom und beim Sertoli-Cells-only-Syndrom völlig fehlt, scheidet es als Produktionsstätte aus. Beim bilateralen Kryptorchismus sind die Sertoli-Zellen vermindert, eine verminderte uterotrope Wirkung des Spermas wurde hierbei jedoch nicht gefunden. Es wird daher mit Recht vermutet, daß die Leydig-Zellen, die bei all diesen Patienten vollständig vorhanden sind, nicht nur die testikulären Androgene, sondern auch die Östrogene produzieren (38, 101).

Zusätzlich fand man nach Verabreichung von 50 000 E. HCG 3 x wöchentlich über 7 - 9 Wochen ausgedehnt, einen Anstieg der Östrogenausscheidung auf das 4 - 6-fache. Dieser Anstieg hielt während der ganzen Therapiedauer an und verschwand innerhalb einer Woche nach Absetzen des HCG. Bei der Testis-Biopsie fand man eine beträchtliche Hypertrophie der Leydig-Zellen. Bei einem kastrierten Mann blieb bei gleichem Verfahren der Anstieg der Östrogenausscheidung aus (75).

Die Östrogenwerte im Urin scheinen sogar, mit oder ohne HCG-Stimulation, die endokrine Tätigkeit des Hodens zu reflektieren. So lag die Östrogenausscheidung bei jungen Männern bei 15 µg/die, bei alten Männern (71 J.) bei 10,4 µg/die und bei Männern mit Hypogonadismus bei 7,5 µg/die. Diese Schwankungen der Östrogenausscheidung sind natürlich nicht nur auf eine unterschiedliche testikuläre Östrogenproduktion zurückzuführen, sondern haben auch eine verminderte Testosteronproduktion als Ursache, da dieses ja eine mögliche Vorstufe der Östrogene darstellt (87).

Die Östrogensynthese im Hoden kann, wie schon erwähnt, über das DHE, das Androstendion und auch über das Testosteron verlaufen. Bei der Inkubation eines menschlichen Leberhomogenates fand man für letzteres folgenden Weg:

Testosteron $\longrightarrow$ Androsta-4,16-dien-3-on $\longrightarrow$ Östratetraen-3-ol $\longrightarrow$ 16-alpha,17alpha-Epoxy-Östratrienol $\longrightarrow$ 16,17-Epi-Östriol.

Über die quantitative Bedeutung dieses Syntheseweges läßt sich zur Zeit noch nichts aussagen. Die Ausscheidung des 16,17-Epi-Östriols liegt vermutlich in der Größenordnung von 2 - 8 µg/die (56). Die Durchschnittswerte bei normalen Männern betrugen für die Urinausscheidung von Östradiol 2,49 µg/die, von Östriol 5,95 µg/die und von Östron 4,44 µg/die (38).

Die Existenz dieser zweiten Hodenfunktion wurde durch die Tatsache untermauert, daß das Testosteron allein beim Kastraten die gonadale Funktion auf biologischer Ebene nicht ersetzen kann. Nur durch einen Hodengesamtextrakt kann die hypophysäre Hypersekretion, als natürliche Folge der Orchektomie, reduziert werden (78).

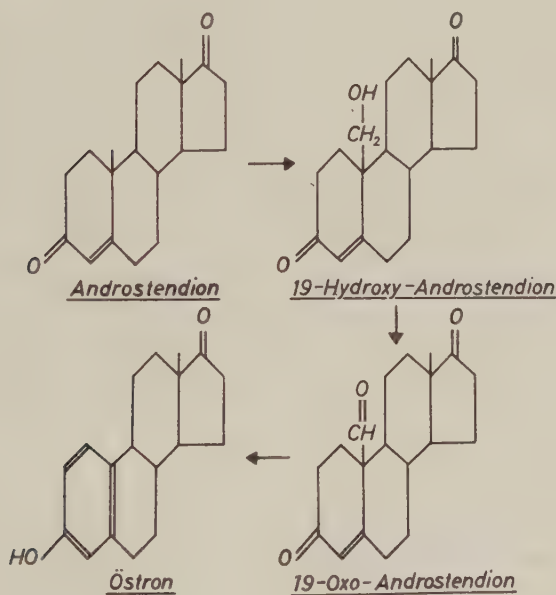
2. Das Ovar

Das Ovar stellt die Hauptquelle der weiblichen Sexualhormone, der Östrogene, dar. Als Östrogene produzierender Anteil des Ovars sind vor allem die Theca-Zellen anzusehen, jedoch scheinen auch luteinisierende Granulosa-Zellen der Östrogensynthese fähig zu sein (79). Das reife menschliche C.-Luteum bildet

die Östrogene auf folgendem Wege, der überhaupt für jede Östrogensynthese Gültigkeit besitzt (45).

Acetat $\longrightarrow$ Cholesterin $\longrightarrow$ Progesteron $\longrightarrow$ 17alpha-Hydroxy-Progesteron $\longrightarrow$ Androstendion oder Testosteron $\longrightarrow$ Östron oder Östradiol.

Die Biosynthese von 17-beta-Östradiol aus Testosteron wurde in vitro an normalem Ovarialgewebe von Ratten als auch von Menschen beobachtet, so daß man diese Umwandlung als einen funktionellen biosynthetischen Weg auch in vivo betrachten durfte (4, 114). Die Umwandlung von Androgenen in Östrogene wird allgemein nicht nur bei ovariellern, sondern auch bei anderem Gewebe als letzter Schritt der Östrogenbiosynthese angesehen (64, 79).



Außer dem Testosteron und dem Androstendion ist auch das DHE als Intermediärprodukt der Östrogensynthese anzusehen. So wurde das DHE bei Praekursorreninkubation, d.h. Inkubation mit Vorstufen bzw. Zwischenprodukten der Östrogensynthese, menschlicher Ovarien als Zwischenprodukt der Synthese in vitro gefunden. Außerdem stellt man es in der Follikelflüssigkeit von Stuten und in normalem und sklerocystischem menschlichen Ovarialgewebe fest (113,

77, 65). Damit deutet sich an, daß die delta-5-3beta-ol-Steroide als Vorstufen der ovariellen Geschlechtshormone eine wichtigere Rolle spielen, als bisher angenommen wurde (113).

Die Umwandlung des DHE in Östron ist der Aktion einer 3beta-Hydroxy-Dehydrogenase an der delta-5-3beta-Hydroxy-Gruppe zuzuschreiben, wodurch die delta-4-3-keto-Struktur entsteht. Allgemein schließt der Hauptweg der Umwandlung von Androgenen in Östrogene eine 17-Hydroxylierung, eine 20-Keton-Reduktion mit Abspaltung der Seitenkette, eine Oxydation der 19-Methylgruppe mit möglicher Entfernung derselben und eine-Aromatisierung des Ringes A ein (4, 42). So entstanden nach Inkubation normalen menschlichen Ovarialgewebes mit Progesteron, delta-5-Pregnenolon, Testosteron und 19-Hydroxyandrosteron zunächst die 19-Hydroxy- und 19-Aldo-Metaboliten und nach deren Aromatisierung das 17-beta-Östradiol (4).

Obwohl das Testeron bei In-vitro-Versuchen häufig als Reaktionsprodukt erschien, konnte es weder in normalem noch in sklerocytischem Ovarialgewebe nachgewiesen werden (45, 50, 51, 65, 103). Androstendion und DHE waren dagegen sowohl im Ovarialgewebe als auch im ovariellen Venenblut aufzufinden (51, 65, 112, 81, 108, 109). Die Androgenkonzentration im ovariellen Venenblut war dabei unter normalen Bedingungen regelmäßig höher als im peripheren Blut, wobei Unterschiede von $138,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gemessen wurden (81, 108, 109). Diese Unterschiede trafen sowohl auf freie als auch auf konjugierte Androgene zu. Das Ovar besitzt also nicht nur die Fähigkeit Androgene zu produzieren, sondern sie auch zu konjugieren (109). Während der sekretorischen Phase des Menstrualzyklus war regelmäßig eine vermehrte 17-Ketosteroidausscheidung vorzufinden, so daß eine zyklische Variation derselben wahrscheinlich ist (36).

Trotz des Testosteron-Plasmaspiegels bei normalen Frauen von $0,12 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (68, 76) scheint das Ovar nicht in der Lage zu sein, das Testosteron zu produzieren, sondern nur dessen Vorstufen DHE und Androstendion. Diese werden dann nach ihrer Sekretion durch das Ovar in der Peripherie zu Testosteron umgewandelt. Nach der Verabreichung von DHE und Androstendion stiegen die Testosteronwerte im Plasma innerhalb von $1/2$ bis $1 \frac{1}{2}$ Stunden bis auf $0,38 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ an. Auch diese Ergebnisse lassen vermuten, daß in vivo eine Umwandlung des DHE und des Androstendion in Testosteron bei normalen Frauen stattfindet.

Die Umwandlung von DHE in Testosteron wurde durch Perfusionsstudien an Hundelebern demonstriert (55, 76).

Die oben beschriebenen Syntheseschritte der ovariellen Steroidproduktion machen ersichtlich, daß für Testis und Ovar praktisch das gleiche steroidgenetische Muster gilt. Man folgerte deshalb, daß die Differenzierung dieser beiden Gonaden aus dem gemeinsamen embryonalen Ursprung erfolgt, indem durch Modifizierung der relativen Aktivitäten von biosynthetischen Enzymen die endokrine Spezifität der Gonade erreicht wird. Die steroidproduzierenden Zellen des Ovars besitzen daher die potentielle Fähigkeit, Androgene herzustellen, die ja auch schon in der Umwandlung von Progesteron zu Östrogen enthalten ist. Führen nun irgendwelche Faktoren zum Überhandnehmen dieser latenten Fähigkeit, so ist der Effekt eine Diskrepanz zwischen Steroidproduktion und Zellfunktion, mit der Folge einer Vermännlichung, ohne daß eine neue biochemische Fähigkeit der Ovarialzellen hinzukommen müßte (50).

Als Ursache der vermehrten C21- und C19-Steroid-Umwandlungen im Ovar beim Stein-Leventhal-Syndrom vermutet man eine verminderte Aktivität der Enzyme, die die Herstellung der C18-Steroide lenken. Die Folge ist ein exzessiver Anstieg der Androgene durch Akkumulation der C19-Vorstufen (50, 91). Bei diesem Syndrom, das mit polycystischen Ovarien einhergeht, wurden regelmäßig erhöhte Plasmawerte des DHE, des Androstendions und auch des Testosterons gefunden (8, 29, 77, 113). Da diese erhöhten Werte auch nach Unterdrückung der NNR-Aktivität durch Dexamethason - dieses synthetische Steroid bewirkt eine Blockierung der ACTH-Sekretion vom HVL - fortbestanden, durfte man das Ovar als alleinige Ursache ansehen (77). Bei den enzymatischen Vorgängen in polycystischen Ovarien zeigten sich Defekte bei der 17-Hydroxylierung und der Aromatisierung, zu denen eine beträchtlich verminderte Aktivität der 3beta-ol-Dehydrogenase hinzukam (4, 50, 77, 91, 113). Die Anhäufung des Androstendions und besonders auch des DHE, welches quantitativ überwiegt, ist als Ausdruck dieser Enzymdefekte nicht verwunderlich (50, 113).

Obwohl als Folge dieser Enzymdefekte bei In-vitro-Versuchen auch eine Anhäufung des Testosterons zu finden war (50, 76, 91) und zusätzlich eine Erhöhung des Plasmaspiegels dieses Androgens auf $0,34 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ stattfand (25), konnte man das Testosteron weder im polycystischen Ovarialgewebe, noch im Venenblut solcher Ovarien finden (65, 76).

Obwohl dies alles die ovarielle Testosteronsekretion nicht ausschließt, scheinen doch die wesentlichen und vielleicht auch die einzigen ovariellen Androgene das DHE und das Androstendion darzustellen. Ihre abnorm hohe Sekretion bei polycystischen Ovarien mag den erhöhten Testosteronspiegel, bei peripherer Umwandlung der Vorstufen in das stärkste Androgen, und so auch den beglei-

tenden Hirsutismus erklären (76). Ob die vermehrte Androgenproduktion des Ovars durch eine verstärkte Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) aus dem HVL ausgelöst wird, ist noch sehr unsicher (29). Zumindest fand man, daß das LH mehrere Enzymschritte der Androgensynthese in Nagetierovarien beeinflusste (73). Auch die beträchtliche Hyperplasie des Ovarialmarks, die mit einer exzessiv gesteigerten Androgenproduktion einhergeht, scheint diese Annahme zu unterstützen. Die Medullektomie, eine Operation, die die Rinde des Ovars relativ unbeschädigt läßt, erwies sich bei dem Stein-Leventhal-Syndrom als therapeutisch sehr wirksam (91).

Der Hirsutismus, der mit einer Terminalhaarentwicklung an Oberlippe, Kinn, Thorax, Schenkel und Abdomen einhergeht, und der Virilismus mit seinen Symptomen wie Hebung der Larynx, Tieferwerden der Stimme, Mehrentwicklung der Muskulatur und Hypertrophie der Clitoris, meist noch von Hirsutismus begleitet (21), können nicht nur durch veränderte Androgenproduktion des Ovars sondern auch der NNR verursacht sein. Die jeweilige Ursache der Symptome kann man durch Untersuchungen mit ACTH oder Dexamethason differenzieren (47, 48).

Die oben erwähnten zyklischen Schwankungen der 17-Ketosteroideausscheidung wurden von anderen Untersuchern nur bei Frauen mit Hirsutismus bestätigt. Sie führten diese Schwankungen auf einen Einfluß des Ovars dieser Frauen auf die Aktivität der NNR zurück. Bei normalen Frauen fanden sie keine ähnlichen Erscheinungen. Jedoch registrierte man hier eine vermehrte Umwandlung verabreichten Testosterons in 17-Ketosteroide in der folliculären Phase gegenüber der lutealen Phase bei normalen Frauen. Setzt man beim Testosteron die gleichen Abbauege voraus wie bei adrenalen Vorstufen der 17-Ketosteroide, so besteht die Möglichkeit eines Wechsels der adrenalen Steroid-Biosyntheseaktivität auch bei normalen Frauen, da die Ausscheidung der 17-Ketosteroide während des Zyklus bei diesen Untersuchungen relativ konstant blieb. Es müßte also ein Mechanismus bestehen, der die 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Urin, unabhängig von der NNR-Aktivität, konstant erhält. Da bei Frauen mit Hirsutismus während des Zyklus Schwankungen auftreten, liegt die Vermutung nahe, daß hier die verstärkte NNR-Tätigkeit während der lutealen Phase nicht aufgefangen werden konnte, wobei die Ursache vielleicht in einer veränderten peripheren Steroidabbaurate zu suchen wäre (32).

3. Die Neben-Nieren-Rinde (NNR)

Aus der NNR konnten über 30 Steroide extrahiert werden, von denen sich 7 als lebenserhaltend für das adrenaletomierte Tier erwiesen. Die Analyse des NN-Venenblutes mittels papierchromatographischen Mikromethoden erbrachte, daß allein 85% der NNR-Inkretion auf das Cortisol und das Corticosteron entfielen, wobei das Cortisol mit 70% der gesamten NNR-Produktion den größten Anteil besitzt (46, 67).

Als Syntheseort der Glukocorticoide in der NNR wird hauptsächlich die Zona fasciculata angesehen (31, 97). Synthese und Abbau dieser Steroide wurden oben schon geschildert.

In den restlichen 15% der adrenocorticalen Steroidhormone sind unter anderem auch Androgene und Östrogene enthalten.

Als wichtigster Ort der Androgen-Synthese in der NNR kommt die Zona reticularis in Frage (97).

Allerdings macht die NNR im Laufe ihrer Lebenskurve Veränderungen durch, die durch die verschiedensten Ursachen hervorgerufen sein können. Bei der progressiven Transformation, die z.B. durch ACTH herbeigeführt werden kann, nimmt das Rindengewebe weitgehend das Aussehen der Z.fasciculata an, indem sich die Zellen vergrößern und in vermehrter Menge Lipide enthalten. Bei der regressiven Transformation, die im Zusammenhang mit Cortisonbehandlung oder im Anschluß an eine Hypophysektomie auftritt, verschmälert sich der Bezirk der Z.fasciculata; Zell- und Kerngröße nehmen ab unter gleichzeitiger Verminderung des Lipoidgehaltes. Eine scharfe Abgrenzung der drei Schichten in der NNR ist demnach eigentlich nicht möglich (67).

Die Existenz eines zusätzlichen extragonadalen Ursprungs der Androgene vermutete man, als nach Gonadektomie bei Mann und Frau noch beachtliche Mengen an Androgenverbindungen isoliert werden konnten. Dagegen stellt man häufig bei NN-Insuffizienz eine steigende Konzentration der Androgene und 17-Ketosteroide fest (29). Androgene wurden sowohl im NN-Venenblut als auch im NN-Gewebe selbst vorgefunden (7, 29, 78).

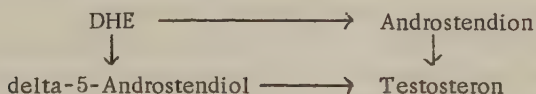
Bei NN-Tumoren stellt man meistens eine erhebliche Erhöhung des DHE im NN-Venenblut fest und bei In-vitro-Versuchen die Fähigkeit dieser Tumorgewebe, nicht nur Androgene, sondern auch deren Sulfate herzustellen. Dies widerspricht der allgemeinen Annahme, daß die Sulfate nur außerhalb des

endokrinen Gewebes entstehen (9, 22, 124). Ähnliches wurde oben schon für das Ovarialgewebe beschrieben.

Normales NNR-Gewebe vermochte nach Inkubation mit Progesteron und 17-alpha-Hydroxyprogesteron Androstendion und Testosteron zu bilden (49).

Dieses Ergebnis wurde, wie viele andere schon erwähnte, mit einer Methode erzielt, die heute allgemein bei der Bestimmung sehr geringer Mengen angewandt wird, der Isotop-dilution Methode. Dabei werden die Vorstufen mit H³ oder C¹⁴ radioaktiv markiert und dem Gewebe ausgesetzt, worauf die Bestimmung der Reaktionsprodukte mittels Fluorimetrie oder Gaschromatographie erfolgt (83).

Das delta-5-Androstendiol, bisher nur als peripheres Stoffwechselprodukt des DHE angesehen, konnte als direkte Vorstufe des Testosterons bei seiner Synthese durch normales NNR-Gewebe nachgewiesen werden. Außerdem wurde dieses Steroid auch im NN-Venenblut gefunden. Es stellt sich demnach noch ein zweiter Weg vom DHE zum Testosteron dar, dessen quantitative Bedeutung allerdings noch nicht erwiesen ist (7).



Pregnenolon und 17-alpha-Hydroxy-Pregnenolon müssen ebenfalls als Sekretionsprodukte der NNR angesehen werden. Diese delta-5-3-beta-Hydroxysterioide wurden auch im peripheren menschlichen Plasma aufgefunden und ihre Umwandlung in DHE durch peripheres Gewebe bei Hunden nachgewiesen (93, 94).

Als man im Urin von Ochsen und Stieren Östron fand und zwar bei beiden in fast gleichen Mengen, nahm man mit Recht die NNR als dessen Quelle an. Darüber hinaus ließ sich bei diesen Tieren im NN-Venenblut eine höhere Konzentration dieses Östrogens nachweisen als im peripheren Blut (99).

Im Gewebe eines feminisierenden NNR-Tumors fand man als Weg der Östrogenbiosynthese in NNR-Gewebe eine Umwandlung des delta-5-Pregnenolon über das DHE in das Androstendion und von diesem zum Östron und dessen Metaboliten. Also praktisch der gleiche Weg wie in den beiden Gonaden. Ein erheblich angestiegener Pregnantriospiegel im Urin dieses Falles ließ eine abgesunkene oder völlig fehlende Aktivität der 21-Hydroxylase im Tumorgewebe vermuten und damit einen weiteren Weg über Progesteron, 17-alpha-Hydroxyprogesteron und Androstendion zum Östron bzw. Östriol und Östradiol.

Überdies produziert die NNR die Vorstufen der Östrogen- und Progesteron-synthese in der Placenta (44).

Bei Untersuchungen an Ratten fand man geschlechtsspezifische Unterschiede des Fermentgehaltes der NNR. So waren die Werte an Phosphodiesterase, ATP-ase und isocitric-Dehydrogenase in den NNR männlicher Ratten wesentlich höher als in denen weiblicher Ratten (54).

4. Die Leber

Obwohl die Leber nicht zu den eigentlich steroidproduzierenden Organen zählt, soll sie hier noch einmal kurz abgehandelt werden. Sie besitzt nämlich nicht nur die Fähigkeit des Abbaus der Steroidhormone, über den sie ja in die Regelkreise HVL-NNR und HVL-Gonaden eingreift, sondern auch die Möglichkeit, diese aufzubauen. Das Leberparenchym vermochte bei In-vitro-Versuchen aus Vorstufen, die von NNR und Gonaden geliefert werden, die biologisch aktiven Endstufen herzustellen.

So inkubierte man Hundeleberextrakte mit DHE und beobachtete dessen Umwandlung in Testosteron. Auch hier fand sich, außer dem Androstendion, das delta-5-Androsten-3,17beta-diol als Zwischenprodukt. Es ist also fraglich, ob die Umwandlung von DHE in Testosteron über das delta-5-Androstendiol nicht doch einen wichtigen quantitativen Weg oder vielleicht sogar den Hauptweg dieser Umwandlung darstellt (55, 77).

Menschliche Leberhomogenate vermochten Testosteron zum 16,17-epi-Östriol umzuwandeln. Wie oben schon erwähnt, wurden dabei die Zwischenstufen Androsta-4,16-dien-3-on, Östratetraen-3-ol und 16,17-epoxy-Östratrienol gefunden, was auch den Reaktionsablauf darstellte (56).

Das 16,17-epi-Östriol wurde auch im Urin von Männern aufgefunden, denen man 17-alpha-Östradiol injiziert hatte. Dieses wird zwar zuerst im männlichen Organismus zu Östron oxydiert, wobei die 17-alpha-Hydroxysteroid-oxydoreductase als Katalysator dient, deren Vorkommen beim Mann sowohl in vitro wie in vivo nachgewiesen ist. Danach wird das Östron jedoch in das 16,17-epi-Östriol umgebaut, wie an menschlichem Lebergewebe in vitro nachgewiesen wurde (14, 92).

V. DIE STEROIDHORMONE IM EINZELNEN

1. Glukocorticoide

Corticosteron, Cortison und Cortisol werden als Glukocorticoide zusammengefaßt. Dabei stellt das Cortisol das quantitativ weitaus wichtigste dar, macht es doch allein schon 70% der gesamten NNR-Produktion aus. Es gilt praktisch als Prototyp dieser Steroide, so daß seine Wirkung die der Glukocorticoide überhaupt verkörpert.

Die Stoffwechselwirkung des Cortisols besteht darin, dem Körper rasch verfügbare Kohlehydrate auf Kosten des Eiweiß- und Fetthaushalts zur Verfügung zu stellen. Es wird also eine ergotrope Wirkung erzielt, die zu einer Verschiebung des Stoffwechsels von der aufbauenden Phase zum vermehrten Angebot von Betriebsmaterial führt, was auch als kataboler Effekt bezeichnet wird. Der katabole bzw. abbauende Effekt bezieht sich hierbei auf den Eiweißstoffwechsel.

Die Wirkung auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel besteht in einer Förderung der Glukoneogenese, d.h. der Kohlehydratbildung aus Aminosäuren bzw. Brenztraubensäure, unter Mobilisation von Eiweiß und Fett. Cortisol hemmt die Glukoserückresorption im proximalen Nierentubulus, fördert gleichzeitig die glomeruläre Filtration und setzt die Nierenschwelle für Glukose herab.

Die hyperglykämische Wirkung beruht nicht auf einem Insulinantagonismus, sondern auf einer vermehrten Glukoseproduktion in der Leber bei normaler peripherer Glukoseutilisation. Die Mobilisation des Leberglykogens durch Adrenalin geschieht nur unter der permissiven Mitwirkung des Cortisols.

Zu dem katabolen Effekt kommt wahrscheinlich noch ein antianaboler Effekt hinzu. Beides führt zu einer negativen Stickstoffbilanz mit einer gesteigerten Ausscheidung von Aminosäuren und Harnsäure. Diese erhöhte Ausscheidung rührt nicht von einer gesenkten Nierenschwelle für diese Substanzen her, sondern von deren erhöhter Clearance, die aus einem erhöhten Plasmaspiegel dieser Substanzen resultiert (67).

Die antianabole Wirkung führt über die mangelhafte Eiweißsynthese zu Schädigungen des Skeletts, der Muskulatur und der Haut und beim Kind zu Wachstumsstörungen. So stellte man unter einer Cortisoltherapie bei Kindern, deren Dosen über 45 mg/m^2 Körperfläche lagen, eine proportionale Verminderung des Längenwachstums und der Skelettreifung fest. Erst nach Beendigung der Medikation steigerten sich diese Faktoren wieder bis zur Erreichung der normalen Wachstumskurve (20).

Eine therapeutisch sehr wertvolle Wirkung des Cortisols besteht in der Hemmung des Wachstums von wenig differenziertem mesenchymalem Gewebe. Am deutlichsten kommt diese Bindegewebshemmung bei entzündlichen Vorgängen zum Ausdruck. Bei der Granulationswucherung werden nicht nur proliferative, sondern auch exsudative Prozesse beeinflusst. Bei notwendigen entzündlichen Vorgängen wie bei der Infektabwehr ist diese Wirkung natürlich von Nachteil. Dagegen ist diese Cortisolwirkung bei der hyperergischen Entzündung allergischer Zustände, die dem Organismus ja schaden, von großer therapeutischer Bedeutung. Diese antiphlogistische Wirkung kommt aber erst bei einer Dosierung zur Geltung, die eindeutig über dem Spiegel der Eigenproduktion von 30-40 mg/die liegt. Diese Dosen wären bei einer Substitutionstherapie angebracht. Eine sichere antiphlogistische Wirkung würde erst bei einer Dosierung von 75 mg/die Cortisol beim Erwachsenen zu erwarten sein (67).

Eine atrophische Auswirkung haben die Glukocorticoide auf die NN, wobei es sich nicht nur um den sekundären Effekt einer verminderten ACTH-Produktion zu handeln scheint, sondern auch um einen direkten katabolen Effekt auf die NN (69).

Die Glukocorticoidproduktion der NNR bleibt, im Gegensatz zur Androgenproduktion derselben, praktisch über das ganze Leben hin konstant (85).

2. Androgene

Die Produktion der Androgene unterliegt im Laufe des Lebens charakteristischen, vom Alter abhängigen, Schwankungen.

Beim Neugeborenen findet man eine beträchtliche 17-Ketosteroidausscheidung, die in den ersten 3 Lebenswochen auf einen für die Kindheit charakteristischen Minimalwert absinkt. Damit einher geht eine zunehmende Involution der NNR und der Leydig-Zellen des Hodens. Um das 5. bis 6. Lebensjahr beginnt ein bei beiden Geschlechtern übereinstimmender Anstieg der 17-Ketosteroid-Ausscheidung, bei der schon Androsteron und Etiocholanolon nachweisbar werden. Dieser allmähliche Anstieg vor der Pubertät ist auf das Heranreifen der NNR zurückzuführen. Dabei ist die androgene Harnaktivität übereinstimmend bei beiden Geschlechtern. Die Pubertät bringt nun bei beiden einen sprunghaften Anstieg der Ketosteroidausscheidung, verursacht durch den Abschluß der Reifung der NNR. Dieser betrifft sowohl die Ausscheidung der beta-Steroide, DHE als auch diejenige der alpha-Steroide, Androsteron und Etiocholanolon(117). Dieser Anstieg der Exkretion von Androsteron und Etiocholanolon nach dem Beginn der Pubertät spiegelt den Syntheseanstieg von Testosteron, Androstendion und

DHE wieder. Da DHE und dessen Sulfat als Vorstufen des Testosterons und der Östrogene dienen, ist es nicht verwunderlich, daß zur gleichen Zeit das Erscheinen des DHE in Blut und Urin ein erheblicher Anstieg der Synthese dieser beiden Sexualhormone zu finden ist. So wurde ein beträchtlicher Anstieg der Östrogenausscheidung bei Mädchen zwischen 8 und 11 Jahren gefunden. Bei Jungen zwischen 10 und 12 Jahren stellte man Testosteron-Plasmawerte von $0,2-0,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ fest, wogegen bei 3 - 10-jährigen nur Werte von weniger als $0,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zu finden waren (98).

In dieser Phase, die der entscheidenden äußeren Differenzierung der beiden Geschlechter entspricht, steigt nun beim Knaben die Gesamtausscheidung der 17-Ketosteroide erheblich mehr an als beim Mädchen. Da es sich bei der Mehrausscheidung ausschließlich um Androsteron und Etiocholanolon handelt, läßt sie sich allein auf die Hodenproduktion zurückführen. Damit parallel geht beim Knaben natürlich auch eine gesteigerte androgene Aktivität des Harnes.

Nach Abschluß der Pubertät dauern diese Verhältnisse auch im reifen Alter fort. Dabei verlaufen die 17-Ketosteroid-Ausscheidungswerte bei Mann und Frau parallel, nur daß die des Mannes auf ein höheres Niveau verschoben sind.

Nach dem 40. Lebensjahr erfolgt bei beiden ein allmählicher Abstieg der Ausscheidungswerte, der beim Mann entsprechend seiner höheren Ausgangsbasis steiler verläuft. Die Altersinvolution der C19-Steroidsynthese sinkt allerdings nur soweit ab, daß der Bedarf des alternden Organismus unter physiologischen Bedingungen gedeckt ist. So kommt es, wie schon in der Kindheit, zu einer erneuten Annäherung der Androgenausscheidung beider Geschlechter.

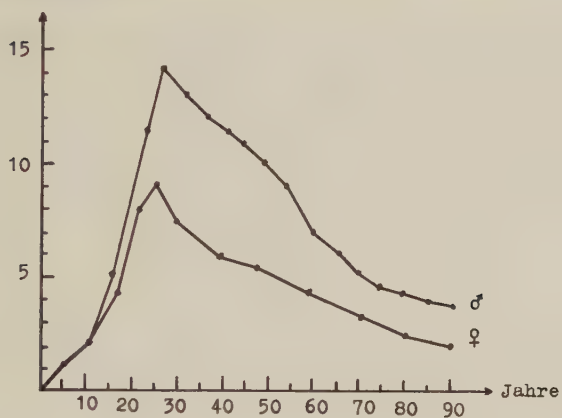
Während die 17-Ketosteroide mit 60 Jahren auf einen Wert abgesunken sind, der nur noch $1/4$ des Wertes mit 20 Jahren beträgt, bleibt der Ausscheidungsspiegel der 11-Hydroxy-17-Ketosteroide, als Metaboliten des Cortisols, praktisch konstant, so daß dessen Synthese als altersunabhängig anzusehen ist (43, 100, 117).

So spiegeln die Ausscheidungswerte der 17-Ketosteroide, als Metaboliten der anabolen Androgene, auf der konstanten Basis des Glukocorticoidspiegels, die Entwicklung der äußeren Konstitution beider Geschlechter im Laufe des Lebens wieder.

Androgen ist der Sammelbegriff für alle Stoffe, die die Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane fördern. Ob und in welchem Maße eine chemische Verbindung androgen wirksam ist, kann deshalb nur im Tierversuch bewiesen werden, da es sich um einen biologischen Begriff handelt.

Abb. 1 17-Ketosteroidausscheidung bei verschiedenen Lebensaltern und beiden Geschlechtern (117).

17-Ketost.
in mg/24 St.



Die wichtigste und auch wirksamste androgene Substanz ist das Testosteron. Die Wirkung dieser Substanz wird augenscheinlich, wenn man sich den Unterschied bzw. die Entwicklung Knabe - Mann vorstellt. Der Effekt erstreckt sich auf das Genitale, die sekundären Geschlechtsmerkmale, besonders auf Larynx und Haut mit ihren Anhangsorganen und darüber hinaus noch auf den Eiweißstoffwechsel, das Wachstum und die Skelettreife und schließlich auf die Psyche.

Sowohl Wachstum als auch Funktion von Penis, Samenblase, Prostata, Vas deferens, Cowperschen und Littreschen Drüsen, ebenso Wachstum und Pigmentation des Scrotums stehen unter dem Einfluß des Testosterons. Bei Kastraten verfallen diese Organe der Atrophie und ihre Funktion fällt aus. Durch Testosteron kann die Atrophie der Tubuli bzw. der Sertoli-Zellen nach Kastration verhindert werden. Allerdings kann es durch eine hohe Testosterondosierung über die Hinderung der Gonadotropinproduktion zu einer reversiblen Atrophie des Hodens und zur Azoospermie beim normalen Mann kommen.

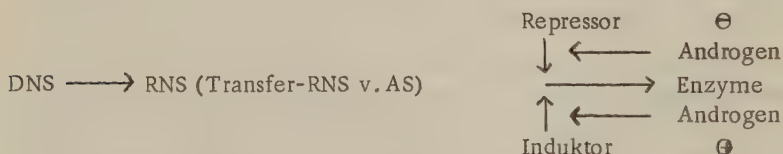
Unter dem Einfluß des Testosterons nimmt die Haut an Dicke, Durchblutung und Pigmentbildungsvermögen zu. Besonders ihre Anhangsorgane sprechen in charakteristischer Weise darauf an. So erhält die Pubesbehaarung ihre rhomboidale Form, die bis zum Nabel reicht, während sie beim Kastraten und bei der Frau waagerecht nach oben begrenzt bleibt. Der Bartwuchs entwickelt sich und das Haupthaar weicht auf dem Höhepunkt der Testosteronwirkung beiderseits an der Stirn lateral zurück. Auch Stirn- und Kopfglatzenbildung haben Testosteronwirkung als Voraussetzung, wogegen Eunuchen nie eine Glatze bekommen (67).

Diese androgenen Effekte dürften unter anderem auf die eiweißaufbauende oder anabole Wirkung der Androgene zurückzuführen sein. So können diese Steroidhormone den Eiweißstoffwechsel, das Elektrolytgleichgewicht und gewisse Wechsel in den effektiven Konzentrationen der Enzyme in sex-spezifischem Gewebe beeinflussen. Aber auch in sex-unspezifischem Gewebe, wie etwa Niere und Leber, wirken sie auf diese Art. Dabei besteht eine Organ- bzw. Gewebsspezifität dieses Einflusses der Androgene auf die Enzyme, deren Ursache noch nicht geklärt ist.

Der anabole Effekt in diesen Geweben scheint in einer gesteigerten Enzymsynthese zu bestehen, die mit einer Steigerung der Aminosäuren einbauenden Aktivität einhergeht. Dabei bewirken die Androgene eine Zunahme der Ribosomenmenge des Ergastoplasmas, um die anwachsende Umlagerung, für die Bildung von Templat durch die Messenger-Ribonukleinsäure (m-RNS), zu

versorgen. Zudem mag die Bildung einer spezifischen ribosomalen RNS angeregt werden, die die m-RNS aufnimmt (30, 59).

Es mag folgendes für die Androgenwirkung im molekularen Bereich angenommen werden: Ein Gewebe befindet sich in ruhendem Zustand, da bestimmte essentielle Enzyme in inadäquaten Konzentrationen vorhanden sind. Wird nun eine gewisse adäquate Konzentration an Androgenen zugeführt, so steigt die Synthese der essentiellen Enzyme an und es wird eine Konzentration im Gewebe erreicht, die ihm Wachstum und Entwicklung erlauben. Dabei ist die Spezifität wahrscheinlich dadurch bedingt, daß das Androgen die Enzymbildung zwar in dem einen, aber nicht in dem anderen Gewebe stimuliert. Diese Hypothese würde den Androgenen die Kontrolle über das Biosynthesemaß bestimmter Enzyme in spezifischen Geweben zusprechen. Das Modell dazu würde so aussehen (30):



An den Riesenchromosomen von Zweiflüglern kann man im Mikroskop die Genorte als dunkle Querbanden erkennen. Diese Orte enthalten in Form der DNS die Erbinformation. Zu bestimmten Zeiten sind die Genorte aufgebläht, "puffing" genannt, wobei gleichzeitig an dieser Stelle RNS synthetisiert wird. Mit Ecdyson, einem Steroidhormon mit noch nicht vollständig aufgeklärter Struktur, konnte man nun zu einem unphysiologischen Zeitpunkt dieses puffing an einem bestimmten Gen erzeugen. Dieses Gen war für die Metamorphose der Larve zum Vorpuppenstadium verantwortlich.

Die beim puffing synthetisierte RNS dürfte m-RNS gewesen sein. Sie wandert zu den Ribosomen im endoplasmatischen Retikulum, um dort ein bestimmtes Enzym zu synthetisieren, entsprechend der Information, die sie von der DNS abgegriffen hat. Diese Wirkung des Ecdysons trifft auch auf Säugetierzellen zu. Da der erste Schritt der Proteinsynthese in der Bereitstellung von Nukleinsäuren und deren Aktivierung besteht, muß die Steroidhormon-Wirkung in Beziehung zu den Nukleinsäuren stehen. Von dem Testosteron konnte man zeigen, daß es auf die Übertragung der aktiven Aminosäuren katalytisch in vitro einwirkt (124). Unter dem Einfluß glukocorticotroper Steroide ließ sich dagegen eine

DNS = Desoxyribonukleinsäure

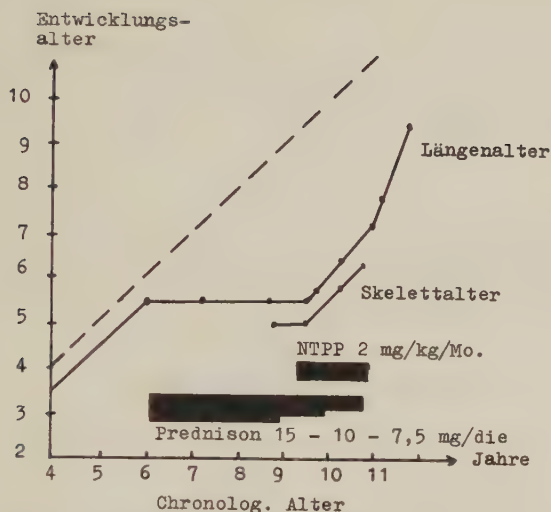


Abb. 2: Entwicklungsdiagramm eines Mädchens, das 4 Jahre lang mit Prednison behandelt wurde. Wachstumsstillstand unter alleiniger Kortikoidbehandlung; normalisierte Wachstumsgeschwindigkeit unter zusätzlicher Behandlung mit Nor-testosteronphenylpropionat (NTPP) (11).

Blockierung der DNS-Bildung erkennen (80). Dieser anabole Effekt der Androgene drückte sich bei Hunden, denen man androgen aktive Harnextrakte männlicher Studenten injizierte, in einer Verminderung der Stickstoffausscheidung im Harn aus. Diese ging auf Kosten des Harnstoffs und konnte durch Steigerung der Extraktosis nicht vermehrt werden (64). Es ist also nur mit einer bestimmten Dosis, bei Testosteron liegt sie etwa bei 25 mg/die, ein maximaler anaboler Effekt zu erzielen (117). Mit STH kombiniert, erhöht sich die Wirkung um ein beträchtliches (107).

Daß mit der N-Retention eine Stimulation der Zelleiweißbildung einhergeht, vermutet man auf Grund der parallelverlaufenden Verminderung der Ausscheidung von K, P, Ca, Kreatinin und Wasser. Dabei steht die K- und P-Retention in einem konstanten Verhältnis zur N-Retention, das den Proportionen dieser Stoffe im normalen Gewebe entspricht. Die Wasserretention erfolgt gemäß dem Wasserbindungsvermögen des neugebildeten Eiweißes.

Der anabole Effekt, der sich z.B. mit Testosteron erzielen läßt, hängt maßgeblich von Konstitution und Alter, vom vorhandenen Eiweißbestand der Organe und vom Stand der Eigenproduktion an Androgenen ab. Der Eiweißanbau erfolgt vorwiegend an der Skelettmuskulatur, die eine maskuline Prägung erhält. Aber auch in der Herzmuskulatur, der Leber und Niere, sowie anderen Geweben wird Eiweiß angesetzt. Geschlechtsabhängige Unterschiede der Nierengröße sind seit langem bekannt. In den Skelett- und Herzmuskeln ist eine Zunahme der spezifischen kontraktilen Muskelproteine, der alpha- und beta-Myosine, nachzuweisen. Außerdem wirkt sich der proteinanabole Effekt auf die proteinreichen Interzellulärsubstanzen des Knorpel- und Knochengewebes aus. Entgegengesetzt wirken hier die Glukocorticoide, die die Synthese von Chondroitinsulfat im embryonalen und auch normalen Gewebe hemmen, und dazu noch das Knorpelwachstum an embryonalen Femuranlagen. Die Androgene üben dadurch einen bedeutenden Einfluß auf das Skelettwachstum in der Pubertät und auf die Erhaltung der organischen Matrix im Alter aus (117). Der Energieverlust, der durch die Verminderung des Proteinkatabolismus entsteht, wird durch vermehrten Fettabbau kompensiert (60).

Das Diagramm (Abb.2) verdeutlicht sehr anschaulich die antagonistische Wirkung der anabolen und katabolen Steroidhormone bei der Entwicklung des menschlichen Organismus.

Bei längerer Dauer einer Androgenverabreichung erfolgt eine Phase, in der die positive N-Bilanz und die Rate des Körpergewichtsanstieges innerhalb zehn Tagen auf die Ausgangswerte absinken (60). Diese Erscheinung, auch wearing-

off Effekt genannt, hängt weder mit einer Wirkung der verabreichten Androgene auf den HVL und die NNR zusammen, noch ist die auf die Bildung von Antihormonen zurückzuführen, da der anabole Effekt an einer Ratte mehrmals erzielt werden konnte (57). Das Ovar bzw. die Östrogene vermindern das Ausmaß der N-Retention, die sich mit Testosteron erzielen läßt. Nach Entfernung des Ovars reagierten weibliche Ratten mit einer N-Retention, die in derselben Größenordnung lag wie bei Männchen (58).

Die antagonistische Wirkung der Androgene gegenüber den Glukocorticoiden wird auch als antikataboler Effekt bezeichnet. Dieser Effekt kann über mehrere Mechanismen zustande kommen. So erhöhen die Androgene die Bindungskapazität des Blutplasmas für Corticoide und senken damit die Plasma-clearance derselben (64). Weiterhin wird die Inaktivierung der Corticoide in der Leber durch Störung der Enzymsysteme gehemmt und damit deren biologische Halbwertszeit erheblich verlängert, wodurch sekundär eine Verminderung der Sekretionsrate der Glukocorticoide entsteht (119, 120, 126, 129). Schließlich könnten Androgene und Glukocorticoide kompetitiv an identischen Bindungsstellen im Gewebe wirken (64).

Man konnte bei Patienten mit Asthma bronchiale nahezu Milligramm pro Milligramm den katabolen Effekt des verabreichten Prednisolons mit Methonolonace neutralisieren (122).

Die 17-Ketosteroide stellen, als Vor- oder Abbaustufen des Testosterons, die übrigen androgen wirksamen Substanzen dar. Androsteron, Etiocholanolon, DHE, 11-Keto-Androsteron, 11-Keto-Etiocholanolon, 11-beta-Hydroxy-Androsteron und 11-beta-Hydroxycholanolon sind deren wichtigste Vertreter. Davon machen Androsteron, Etiocholanolon und DHE 80% aus (83). Diese 17-Ketosteroide besitzen, wenn überhaupt, eine im Vergleich zum Testosteron sehr geringe androgene Aktivität. So ist das Etiocholanolon hormonal inaktiv, das Androsteron mittelstark und DHE schwach androgen wirksam. Die quantitative Bestimmung der Ketosteroide im Urin erlaubt daher keine direkten Rückschlüsse auf die Menge der ausgeschiedenen androgenen Substanzen. So ist das Verhältnis biologisch gemessener Androgene in internationalen Einheiten zu colorimetrisch bestimmten Ketosteroiden in Milligramm mit 3,7 bei jungen Männern am höchsten. Bei Kindern findet sich 0,2, bei alten Männern und jungen Frauen 2,9 und bei Eunuchen 1,4 (67).

Die 17-Ketosteroide stellen zwar unter anderem Abbauprodukte des Testosterons dar, dies jedoch nur zu einem Drittel, während die übrigen 2/3 Abkömmlinge der NNR-Hormone sind. Die Ausscheidung der Gesamt-17-Ketosteroide im

Harn vermittelt, damit hauptsächlich ein Bild von der Kapazität der NN, Vorstufen der 17-Ketosteroide herzustellen. Den wichtigsten Beitrag liefert hier das DHE (83).

Das DHE wurde schon als Zwischenstufe der Synthesewege sowohl des Testosterons als auch der Östrogene erwähnt. Es scheint außer über das Pregnenolon und 17-Hydroxy-Pregnenolon auch über einen Weg entstehen zu können, der direkt vom Cholesterin ausgeht (15). Das DHE wurde als Hauptvorstufe der 11-desoxy-17-Ketosteroide gefunden (128).

Während die Urinausscheidung des DHE mit seiner Produktionsrate parallel geht, sind dessen Stoffwechselprodukte Androsteron und Etiocholanolon, mit Androstendion als Zwischenprodukt, in ihrer Urinausscheidungsrate von der Sekretion unabhängig, d.h. diese bleibt konstant (74). Eine erhebliche Erhöhung des prozentualen Anteils des DHE an den Gesamt-17-Ketosteroiden, also über 30%, gilt als charakteristisches Anzeichen eines NN-Tumors (88).

Bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide im Plasma fand man bei Mann und Frau vom Alter abhängige, veränderliche Werte. Bei den Männern stiegen die Werte mit dem Alter von 24-40 Jh.an, und zwar beim DHE von 67,6 auf 157,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, beim Androsteron von 24,1 auf 63,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und beim Etiocholanolon von 7,8 auf 36,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Bei den Frauen bot sich das entgegengesetzte Verhältnis, wobei die Werte aller Steroide dem Alter entsprechend von 20-41 Jh. deutlich absanken; DHE von 106,2 auf 44,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, Androsteron von 45,9 auf 23,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und Etiocholanolon von 34,4 auf 16,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (96). Die normalen Plasmawerte der ungebundenen 17-Ketosteroide liegen erheblich niedriger und zwar in der Größenordnung von 0,5 - 1,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (17).

Unter den oben geschilderten Umständen kann die androgene Aktivität des Urins erheblich zunehmen, durch Erhöhung des relativen Anteils des Testosterons an den 17-Ketosteroiden, ohne daß deren Gesamtausscheidung merklich zunehmen müßte. So können sich bei einer Frau starke Virilisationsercheinungen zeigen, bei normaler Konzentration der Ketosteroide im Harn. Die Bestimmung der 17-Ketosteroide stellt also keine zuverlässige Methode dar, um sich ein Bild der androgenen Situation eines Organismus zu machen (70, 83).

Auch der Testosteronspiegel im Urin läßt solche Rückschlüsse nicht zu. Die Ausscheidungswerte des Testosterons betragen bei normalen Männern 46,1 bis 106,0 $\mu\text{g}/\text{die}$ und bei normalen Frauen 3,5 - 7,5 $\mu\text{g}/\text{die}$ (16). Jedoch stellt das glukuronierte Testosteron im Urin nicht nur ein Metabolit des Plasma-Testosterons dar.

Es wurde nämlich gefunden, daß ein Teil des Testosterons, das peripher, d.h. in der Leber entsteht, dort sofort konjugiert wird und somit schon biologisch unwirksam gemacht ins Plasma gelangt. Durch diese Möglichkeit des direkten Weges vom DHE und Androstendion zum konjugierten Testosteron im peripheren Gewebe fällt das Testosteron im Urin ebenfalls als Parameter der androgenen Situation eines Organismus aus (62, 83).

Bei jungen Männern, wo der periphere Weg nur einen sehr geringen Anteil ausmacht, nähert sich die Ausscheidungsrate den Plasmawerten des Testosterons. Bei Frauen jedoch könnte man glukuronisiertes Testosteron (TG) im Urin in Werten finden, die denjenigen im Plasma überhaupt nicht entsprechen, da sie nur auf die Entstehung vom DHE und Androstendion zu TG im peripheren Gewebe zurückgehen. Ebenso kann aber auch eine erhebliche Steigerung des Plasma-Testosterons verborgen bleiben, wenn der Anteil des peripheren TG am Urin-TG abnimmt. Eine ähnliche Situation kann sich bei der Messung von Östrogenen bei Männern ergeben oder auch bei ovariectomierten Frauen, da das meiste Östrogen peripher aus Testosteron oder DHE und Androstendion entstanden sein kann. Um den Hormonstatus zu bestimmen, scheint es daher angebracht, die Plasmawerte eines Hormons festzustellen (63). Dazu wird vor allem die oben schon erwähnte isoton-dilution Methode angewandt, die eine Empfindlichkeit von $0,005 \mu\text{g}$ aufweist. Es wurden dabei Testosteronwerte gefunden, die bei normalen Männern bei $0,56 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, bei normalen Frauen bei $0,12 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und bei solchen mit Hirsutismus und Virilisation bei $0,36 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Plasma lagen. Dabei herrschte bei den Ergebnissen verschiedener Untersucher trotz verschiedener Methoden eine weitgehende Übereinstimmung (25, 68, 83, 95, 76).

Die Gesamtproduktion des Testosterons bei Mann und Frau bestimmte man mit Hilfe der Metabolic-Clearance-Rate, worunter die Blutgesamtmenge zu verstehen ist, aus der das Steroid pro Zeiteinheit entfernt wird, meist ausgedrückt in Liter/Tag. Multipliziert man nun die Plasma-Konzentration des Steroids (mg/Liter) mit der Metabolic-Clearance-Rate (Liter/Tag), so erhält man die Produktion in mg/Tag . Diese betrug beim Mann $6,9 \text{ mg}$ und bei der Frau $1,7 \text{ mg}/\text{Tag}$. Dabei entstanden beim Mann $0,8 \text{ mg}$ und bei der Frau $1,0 \text{ mg}$ peripher mit direkter Glukuronierung (83).

Die Plasma-Testosteronwerte unterliegen beim Mann im Laufe des Tages gewissen Schwankungen. So wurden am Morgen höhere Werte gefunden als am Nachmittag oder späten Abend. Da für die Testosteron-Produktion zwei Quellen in Frage kommen, nämlich Testis und NNR durch ihre Vorstufen, läßt sich aus den Schwankungen nicht auf einen Wechsel der Gonadotropinsekretion schließen.

Diese können auch aus der wechselnden Aktivität der NNR herrühren, da die ACTH-Sekretion am Morgen ebenfalls höher liegt als abends oder nachts (102).

3. Östrogene

Östrogene nennt man diejenigen Stoffe, die am kastrierten Tier Wirkungen entfalten, wie sie in der Scheide des Nagers zur Zeit der Brunst auftreten. Bei einer kastrierten Frau und bei einer Greisin können sie die Entwicklung und Erhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale bestimmen.

Die klassischen Östrogene sind das 17-beta-Östradiol, das Östron und das Östriol. Von diesen gilt das Östradiol als das wichtigste, im Ovar produzierte Östrogen. Außer diesen wurden aus menschlichen Geweben und Körperflüssigkeiten noch das 16-epi-Östriol, das 16-keto-Östriol, das 16-keto-Östradiol und noch einige mehr entdeckt, deren Bedeutung aber gering zu sein scheint. Sie gelten vorwiegend als Metaboliten des Östradiol (67).

Das Östradiol wurde bei In-vivo-Versuchen sofort zu Östron oxydiert, welches die unmittelbare Vorstufe des Östriol darstellt (34). Das Östron kann zwar, wie das Östradiol, im Ovar entstehen, wird dort aber zu Östradiol umgewandelt und sezerniert. Dagegen stellt das Östriol wohl nur eine metabolische Verbindung dar. Als Produktionsorte von Östrogenen kommen - wie schon erwähnt - auch Testes, NNR, Placenta und die Leber in Frage.

Das biologisch wirksamste Östrogen ist das Östradiol, während das Östron nur 1/10 seiner Wirkung besitzt und das Östriol wiederum nur 1/5 der östrogenen Wirkung des Östrons. Das schwächste Östrogen ist das 16-epi-Östriol. Außer ihrer Wirkung auf die Geschlechtsorgane und die sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale wie Mammæ und Körperbehaarung, ist auch den Östrogenen eine anabole Wirkung zuzusprechen. Zudem besitzen sie eine Steuerfunktion auf andere endokrine Organe, so vor allem auf die Sekretion der Gonadotropine vom HVL.

Die Ausscheidungswerte der Östrogene im Urin schwanken mit dem Menstrualzyklus. Sie sind am niedrigsten während der Menstrualblutung und erreichen ihren Höhepunkt bei der Ovulation (67). Die durchschnittlichen Ausscheidungswerte im Urin liegen bei normalen Frauen für Östron bei 13 μg , für Östradiol bei 3 μg und für Östriol bei 8,5 μg jeweils pro 24 Stunden (9).

Beim Mann scheinen die Östrogene fast ausschließlich der Steuerung der Gonadotropinsekretion zu dienen, denn die Androgene selbst, so auch das Test-

osteron, zeigen in physiologischen Mengen nahezu keine Wirkung auf den HVL. So ist das Gleichgewicht Hypophyse - Gonade nur vollständig durch die reziproke Reaktion zwischen FSH und den Östrogenen einerseits und dem ICSH und den Androgenen andererseits (78).

Hohe Östrogendosen bewirken Veränderungen am Tubulusepithel des Hodens, denen eine deutliche Verminderung der Testosteron-Produktion parallel ging. Diese Auswirkungen sind offensichtlich auf eine durch die Östrogene verringerte Gonadotropin-Sekretion zurückzuführen (5). Die Gonadotropine sind nämlich unter anderem für die Kontrolle der 17-beta-ol-Dehydrogenase verantwortlich, ein Enzym, das die Reduktion des Androstendion zum Testosteron bewirkt. Verringert sich die Gonadotropin-Sekretion, kommt dadurch die Testosteronproduktion zum Erliegen (110).

Die anabole Wirkung der Östrogene kommt vor allem an den weiblichen Geschlechtsorganen zum Ausdruck, wo eine erhebliche Neubildung von Proteinen stattfindet. Die Wirkung ist jedoch nicht auf diese Organe beschränkt, sondern wesentlich allgemeineren Charakters. Sie äußert sich, ähnlich wie bei den Androgenen, in einer positiven N-Bilanz und entsprechender Retention von K, P, Ca und Kreatinin (63). Die stimulierende Wirkung der Östrogene auf das Knochenwachstum beschränkt sich hier nicht nur auf die Bildung der organischen Grundsubstanz, sondern bezieht auch die Deposition von Mineralien in den Knochen mit ein (64). So führt Östrogenmangel beim Menschen zur Osteoporose, wodurch eine therapeutische Bedeutung für diese Steroide auf diesem Gebiet entsteht (67).

An oophoro- und hypophysektomierten Ratten demonstrierte man einen direkten Effekt des Östradiols auf die NN, indem die Corticosteroidbildung zunahm. Wie beim Testosteron ist auch hier die Wirkung hypophysenunabhängig (53, 54).

Die Plasma-Halbwertszeit der 17-OH-Corticosteroide ist bei Frauen gegenüber Männern deutlich verlängert (84). Dies widerspricht zwar den von Schriefers gemachten Erfahrungen an Ratten (115), scheint aber doch wahrscheinlicher zu sein, da unter Östrogenbehandlung und während der Schwangerschaft eine deutliche Erhöhung des Transkortin-Spiegels zu beobachten ist und gleichzeitig noch eine vermehrte Bindungskapazität dieses Plasmaproteins (84, 126, 129). Das Transkortin bindet das Cortisol nicht nur in einer inaktiven Form und transportiert es im Plasma, sondern schützt dieses auch vor dem enzymatischen Abbau in der Leber. Darüber hinaus scheinen auch die Östrogene einen direkten Einfluß auf den Cortisolabbau in der Leber zu haben. Dieser bezieht sich jedoch nur auf den Hydrogenisierungs-Prozeß des A-Ringes, wogegen die Kon-

jugierung nicht beeinflußt wird (84). Die Verlängerung der biologischen Halbwertszeit der Corticosteroide verursacht ebenfalls wieder eine verminderte Neubildung dieser Steroide in der NNR.

D. DISKUSSION

Durch die Fortschritte der Untersuchungsmethoden und die damit einhergehende Steigerung der Empfindlichkeit der Meßmethoden ist es gelungen, einen relativ weitgehenden Einblick in den jeweiligen Hormonstatus eines Organismus zu erhalten. Jedoch bergen diese teilweise sehr komplizierten Methoden eine Vielzahl an Fehlerquellen, die bei Beurteilung auf die Richtigkeit der verschiedenen Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

So findet man zwar bei den Ergebnissen quantitativer Untersuchungen weitgehende Übereinstimmung, während dagegen qualitative Untersuchungen beträchtliche Unterschiede zeigen. Einige wenige Untersucher glaubten z.B. in polycystischem Ovarialgewebe und im ovariellen Venenblut Testosteron nachweisen zu können, was von dem überwiegenden Teil der Untersuchungen nicht bestätigt wurde. Da Testosteron ein Zwischenprodukt der Östrogensynthese darstellen kann, ist seine Herstellung im Ovar wahrscheinlich, jedoch nicht seine Sekretion. Dagegen sezerniert das Ovar sicherlich die Vorstufen des Testosteron DHE und Androstendion, deren Umwandlung in der Peripherie zu Testosteron nachgewiesen ist. Damit wäre sowohl der Testosteronspiegel im Plasma bei normalen Frauen als auch bei solchen mit Stein-Leventhal-Syndrom ausreichend erklärt. Dies alles soll jedoch nicht die Möglichkeit der ovariellen Testosteronsekretion völlig ausschließen, sondern nur in Frage stellen. Eine völlige Abklärung des Sachverhalts muß weiteren experimentellen Arbeiten überlassen bleiben.

Ähnlich liegen die Verhältnisse der Untersuchungsergebnisse über die Produktionsmöglichkeiten der normalen NNR. Man fand zwar bei In-vitro-Versuchen mit normalem und tumorösem NNR-Gewebe regelmäßig Testosteron als Reaktionsprodukt, konnte es jedoch im Venenblut nicht nachweisen.

Dagegen fand man auch hier wieder das DHE und Androstendion. So herrscht gerade über die Sekretionsverhältnisse des ausschlaggebendsten Faktors bei Virilisierungserscheinungen immer noch keine Klarheit.

Weiterer Aufklärung bedürfen auch die Begriffe der antikatabolen Wirkung der Androgene und Östrogene bzw. der antianabolen Wirkung der Glukocorticoide.

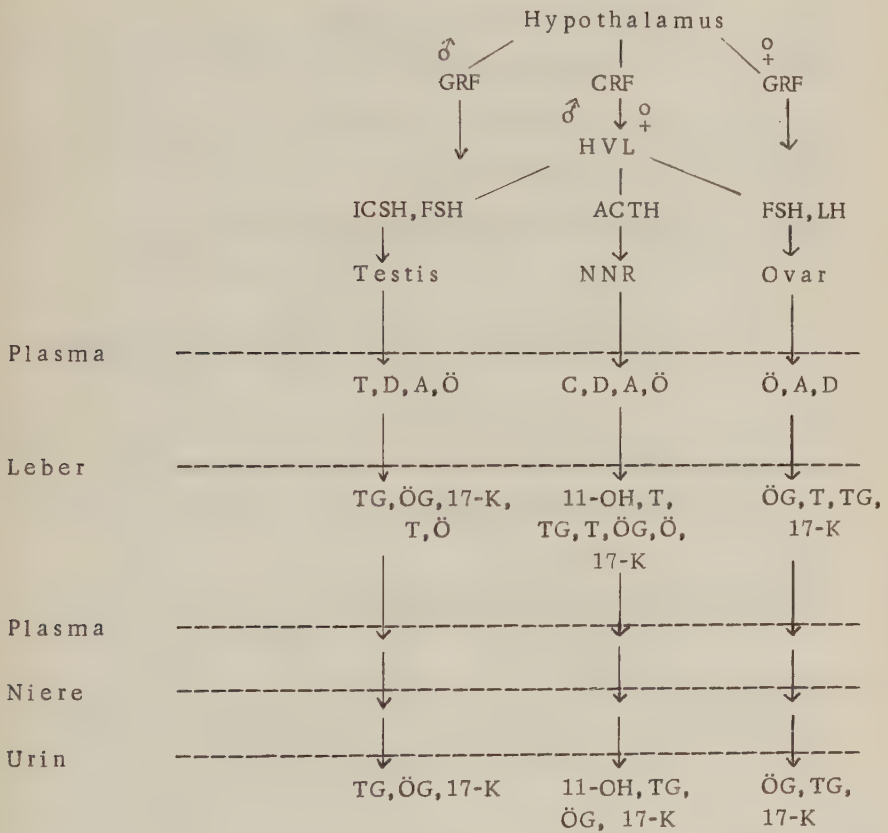
Es kommen verschiedene Mechanismen als Ursache dieser Wirkungserscheinungen der Steroide in Frage, wobei jedoch die Bedeutung der einzelnen Mechanismen noch nicht geklärt ist. Ansonsten werden die Stoffwechselwirkungen der einzelnen Steroidhormone praktisch durch die beiden Geschlechtstypen verkörpert. Die Therapie mit Cortison zeigt gerade an Kindern den katabolen Effekt der Glukocorticoide auf, während der anabole oder auch antikatabole Effekt der Androgene durch die Kompensation der Cortisonwirkung zum Ausdruck kommt. Ob und wie weit die anabole Wirkung der Östrogene über die speziellen Zielorgane des weiblichen Organismus und das Knochenwachstum bei beiden Geschlechtern hinausgeht, ist ebenfalls ungewiß. Führt man sich den auf eine niedrigere Ebene verschobenen Eiweißstoffwechsel der Frau vor Augen, so ist anzunehmen, daß der weibliche Androgenspiegel für die anabole Stoffwechsellage bei der Frau ausreicht. In Kindheit und Alter, wo sich die Konstitution und damit auch Eiweißstoffwechsel der beiden Geschlechter fast entsprechen, herrschen dann auch fast gleiche Verhältnisse der Androgenmengen. Damit wären die Östrogene bei der Frau als anabol wirksam fast ausschließlich auf die Genitalien und die sekundären Geschlechtsmerkmale anzusehen, während sie bei Mann und Frau die wichtigste Steuerung der Gonadotropinsekretion darzustellen scheinen.

Ob diese Stoffwechsellage für die Steroidhormone wirklich zutrifft, wird in zukünftigen Untersuchungen sicherlich völlig geklärt werden können.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Nach der Erwähnung der wichtigsten historischen Daten über die Erforschung der Steroidhormone wurde auf deren Chemie eingegangen. Darauf wurde die Physiologie des Transportes und der Sekretionssteuerung dieser Hormone als auch ihr Metabolismus beschrieben. Als Hauptteil der Arbeit folgte die Darstellung der Produktions- und Sekretionsmöglichkeiten der steroidproduzierenden Organe, soweit sie sich aus der Literatur entnehmen ließen. Anschließend wurden die Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone geschildert. Als Abschluß wurde eine kritische Stellungnahme zu den aus der Arbeit hervorgegangenen Sekretionsverhältnissen des Testosterons und zu den Stoffwechselwirkungen der einzelnen Steroidhormone vorgenommen.

Das folgende Schema soll noch einmal einen kurzen Überblick über die Entstehungsorte der Steroide und ihre Stoffwechselprodukte geben:



(Erklärung der Abkürzungen s.S. 38)

Bedeutung der Abkürzungen (Schema S.37)

GRF	= Gonadotropin-Releasing-Factor
CRF	= Corticotropin-Releasing-Factor
ACTH	= Adrenocorticotropes Hormon
FSH	= Follikelstimulierendes Hormon
LH	= Luteinisierendes Hormon
ICSH	= Interstitial-Cells-stimulierendes Hormon
T	= Testosteron
TG	= glukuronisiertes Testosteron
D	= Dehydroepiandrosteron
A	= delta-4-Androstendion
Ö	= Östrogene
ÖG	= glukuronisiertes Östrogen
17-K	= 17-Ketosteroide
11-OH	= 11-Hydroxy-17-Ketosteroide
C	= Glukocorticoide

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, R.L., M.L.PARKER, S.BLANCO, S.REICHLIN, W.H.DAUGHADAY: Hypothalamic regulation of Growth-Hormon secretion. *Endocrinology* 78, 605-613 (1966)
2. ALBAUX-FERNET, M., L.BELLOT, L.CANET: Travaux récents sur la sécrétion des Androgènes. *L'Année Endocrinol.* 15, 99-102 (1963)
3. AVIGAN, J., D.S.GOODMAN, D.STEINBERG: Studies of Cholesterol biosynthesis. IV. Reduction of Lanosterol to 24,25-Dihydrolanosterol by rat liver homogenates. *J.Biol.Chem.* 4, 1283-1286 (1963)
4. AXELROD, L.R., J.W.GOLDZIEHER: The polycystic ovary III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J.Clin.Endocr.* 4, 431-440 (1962)
5. de la BALZE, F.A., A.I.GURTMAN, M.JANCHES, F.ARRILLAGA, A.S.SALVARES, L.SEGAL: Effects of Estrogens on the adult human testis, with special reference to the germinal epithelium. *J.Clin.Endocr.* 22, 1251-1261 (1962)
6. BAULIEU, E.E., P.ROBEL, P.MAUVAIS-JARVIS: Différences du métabolisme des Androgènes chez l'homme et la femme. *Comp.rend.Acad.sc., Paris* 4, 1016-1018 (1963)
7. BAULIEU, E.E., E.WALLACE, S.LIEBERMAN: The conversion in vitro of delta-5-Androsten-3-beta-17beta-diol-17alpha-H₃ to Testosterone-17alpha-H₃ by human adrenal and placental tissue. *J.Biol.Chem.* 4, 1316-1319 (1963)
8. BAULIEU, E.E., P.MAUVAIS-JARVIS, C.CARPECHOT: Steroid studies in a case of Stein-Leventhal-syndrom with hirsutism. *J.Clin.Endocr.* 4, 374-381 (1963)
9. BAULIEU, E.E.: Studies of conjugated 17-Ketosteroids in a case of adrenal tumor. *J.Clin.Endocr.* 5, 501-510 (1962)
10. BIERICH, J.R., D.SCHÖNBERG, E.ECKLER: Untersuchungen zur Dynamik des Hypophysen-Nebennieren-Systems. *Dtsch.med.Wschr.* 87, 8-13 (1962)

11. BIERICH, J.R., B.BECKER: Die Therapie mit Anabolika bei kindlichen Wachstumsstörungen. Kolloq.Anabol.1963, 267-274, Medicus-Verlag Berlin 1964
12. BOHUS, B., K.LISSAK: Die Hypophysen-Hinterlappen-Hormone und die Nebennieren-Rinden-Funktion. Endokrinologie 3/4, 141-146 (1966)
13. BONGIOVANNI, A.M., W.J.EISENMENGER: Adrenal cortical metabolism in chronic liver disease. J.Clin.Endocr. 11, 167-170 (1955)
14. BREUER, H., E.SCHOTT: Studies of the metabolism of 17alpha-Estradiol in man. J.Clin.Endocr. 5, 533-536 (1966)
15. BURSTEIN, S., R.I.DORFMAN: Biosynthesis of C19-Steroids from 4-C14-Cholesterol and 7-H3-Pregnenolone in vivo; consideration of new pathways. Acta endocr., K'hvn 40, 188-202 (1962)
16. CAMACHO, A.M., C.J.MIGEON: Isolation, identification and quantitation of Testosterone in the urins of normal adults and in patients with endocrine disorders. J.Clin.Endocr. 3, 301-305 (1963)
17. COHN, G.L., P.K.BONDY, C.CASTIGLIONE: Studies on pyrogenic steroids I. J.Clin.Invest. 40, 400-407 (1961)
18. CONNEY, A.H., A.KLUTCH: Increased activity of Androgen hydroxylases in liver microsomes of rats retreated with Phenobarbital and other drugs. J.Biol.Chem. 238, 1611-1617 (1963)
19. CROUGH, W.: The effect of hormones and anabolic steroids on growth and development. Ned.tschr.geneesk. 108, 1797-1804 (1964)
20. DAUGHADAY, W.H., R.E.ADLER, I.K.MARIZ, D.C.RASINSKI: Measurement of binding capacity of Corticosteroid-Binding-Globulin in human plasma. J.Clin. Endocr. 22, 704-710 (1962)
21. DAYER, A.: Les hirsutismes. Schweiz.med.Wschr. 94, 1592 f. (1964)
22. DEMPSEY, H., S.R.HILL: Studies in man on gonadotropin responsive feminizing adrenal cortical neoplasia. J.Clin.Endocr. 23, 173-180 (1963)
23. DESAULLES, P.A., P.BARTHE, B.SCHÄR, M.STÄHELIN: The adrenocorticotrophic properties of alpha-Melanophore-Stimulating-Hormone. Acta endocr. 51, 609-618 (1966)

24. DICZFALUSY, E.: Characterisation of the Oestrogens in human semen.
Acta endocr. 15, 317-324 (1954)
25. DIGNAM, W.J., R.J.PION, E.J.LAMB, H.H.SIMMER: Plasma Androgens in women.II. Patients with polycystic ovaries and hirsutism.
Acta endocr. 45, 254-271 (1964)
26. DIRSCHERL, W., K.O.MOSEBACH: Die initiale Verteilung von Radio-C in Maus und Ratte nach Verabreichung von Testosteron-4-C14.
Acta endocr. 36, 115-125 (1961)
27. DIRSCHERL, W., H.BREUER: Isolierung von Dehydroepiandrosteron aus menschlichem Sperma. Acta endocr. 44, 403-408 (1963)
28. DORFMAN, R.I., E.FORCHIELLI, D.SHARMA: Contrôle de la biosynthèse d'hormones stéroïdes. Ann.endocr., Paris 6, 739-741 (1965)
29. DORMAN, R.I., R.A.SHIPLEY: Androgens; biochemistry, physiology and clinical significance. J.Wiley & sons, New York 1956
30. DORFMAN, R.I.: Mechanism of action of steroid hormones: Androgens. Internat.series of monographies on pure and applied Biology, Pergamon-Press, Oxford-London-Paris-New York 1961
31. DUESBERG, R., S.HÄNZE: Operative Indikationen bei Nebennieren-erkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 12, 545-552 (1964)
32. ENGSTROM, W.W., P.L.MUNSON: Studies on the metabolism of Testosteron in normal women in different phases of the menstrual cycle. J.Clin.Endocr. 11, 427-433 (1951)
33. FAZEKAS, I.G., A.T.FAZEKAS: Die Wirkung der Adrenalektomie auf die Steroidfraktion der Rattenorgane. Endokrinologie 50, 20-32 (1966)
34. FISHMAN, J., H.L.BRADLOW, B.ZUMOFF, L.HELLMAN, T.F.GALLAGHER: Further studies of the metabolism of Oestradiol in man. Acta endocrin. 37, 57-62 (1961)
35. FREUDENBERG, K., H.PLIENINGER: Organische Chemie. Quelle & Meyer, Heidelberg 1960
36. FURUHJELM, M.: The urinary excretion of 17-Ketosteroids in women determined by Zimmermann-Reaction.
Acta endocr. 1, 238-247 (1948)

37. GERHARDS, E.: Untersuchungen zum Stoffwechsel anaboler Steroide. Anabolikum Kolloq., 11-20, Medicus-Verlag Berlin 1964
38. GIORGI, E. P., I. F. SOMMERVILLE: Hormone assays in Klinefelter's Syndrome. J.Clin.Endocr. 23, 197-202 (1963)
39. GOLDZIEHER, J. W., I. S. ROBERTS: Identification of steroids in the human testis. J.Clin.Endocr. 11, 764 f. (1951)
40. GOODMAN, D. S., J. AVIGAN, D. STEINBERG: Studies of cholesterol biosynthesis. V. The time course and pathway of the later stages of cholesterol biosynthesis in the livers of intact rats. J.Biol.Chem. 238, 1287-1293 (1963)
41. GRIFFITHS, K., J. K. GRANT, W. G. WHYTE: Steroid biosynthesis in vitro by cryptorchid testes from a case of testicular feminization. J.Clin.Endocr. 10, 1044-1055 (1963)
42. GUAL, C., T. MORATO, M. HAYONO, M. GUT, R. I. DORFMAN: Biosynthese of Estrogens. Endocrinology 71, 920-925 (1962)
43. HAMBURGER, C.: Normal urinary excretion of neutral 17-Ketosteroids with special reference to age and sex variations. Acta endocr. 1, 29-37 (1948)
44. HARKNESS, R. A., E. MENINI, D. CHARLES, F. M. KENNY, P. ROMBAUT: Studies of urinary steroid excretion by an adrenalectomized woman during and after pregnancy. Acta endocr. 64, 409-416 (1966)
45. HUANG, W. Y., W. H. PEARLMAN: The corpus luteum and steroid hormone formation. II. Studies on the human corpus luteum in vitro. J.Biol.Chem. 238, 1308-1315 (1963)
46. HÜBENER, H. J., W. H. STAIB: Biochemie der Nebennieren-Rinden-Hormone. Thieme-Verlag Stuttgart 1965
47. JAYLE, M. F., R. SCHOLLER, P. MAUVAIS-JARVIS, S. METAY: Excrétion des stéroïdes chez des femmes présentant un virilisme pileux, associé à des troubles du cycle menstruel. Acta endocr. 36, 375-392 (1961)
48. JAYLE, M. F., R. SCHOLLER, P. MAUVAIS-JARVIS, M. SZPER: Exploration de la fonction ovarienne par les gonadotropines chorioniques associées à la Dexaméthasone. Application au diagnostic des virilismes ovariens. Clin.Chim.Acta 3, 322-333 (1962)

49. KASE, N., J. KOWAL: In vitro production of Testosterone in human adrenal homogenate. *J. Clin. Endocr.* 22, 325-328 (1962)
50. KASE, N., J. KOWAL, L. J. SOFFER: In vitro production of Testosterone and Androstendione in normal and Stein-Leventhal ovaries. *Acta endocr.* 44, 8-14 (1963)
51. KASE, N., E. FORCHIELLI, R. I. DORMAN: In vitro production of Testosterone and Androst-4-ene-3, 17-dione in a human ovarian homogenate. *Acta endocr.* 37, 19-23 (1961)
52. KELLER, P. J.: Studies on pituitary gonadotrophine in human plasma. I. Normal values in men and woman of all ages. *Acta endocr.* 52, 341-348 (1966)
53. KITAY, J. I., M. D. COYNE, W. NEWSOM, R. NELSON: Relation of the ovary to the adrenal Corticosterone production and adrenal enzyme activity in the rat. *Endocrinology* 77, 902-908 (1965)
54. KITAY, J. I., M. D. COYNE, R. NELSON, W. NEWSOM: Relation of the testis to the adrenal enzyme activity and adrenal Corticosterone production in the rat. *Endocrinology* 78, 1061-1066 (1966)
55. KLEMPIEN, E. J., K. D. VOIGT, J. TAMM: Der Umsatz von Dehydroisoandrosteron in der Hundeleber. *Acta endocr.* 36, 498-510 (1961)
56. KNUPPEN, R., H. BREUER: Biogenese von Östratetraenol beim Menschen. *Acta endocr.* 42, 129-134 (1963)
57. KOCHAKIAN, C. D.: Comparasion of protein anabolic properties of various androgens in the castrated rat. *Amer. J. Physiol.* 160, 53-61 (1950)
58. KOCHAKIAN, C. D.: Comparasion of the protein anabolic property of Testosterone-Propionate in the male and female rat. *Amer. J. Physiol.* 160, 62-65 (1950)
59. KOCHAKIAN, C. D.: Effect of castration and Testosterone on protein biosynthesis in guinea pig tissue preparations. *Acta endocr.* 46, 1-16 (1964)
60. KOCHAKIAN, C. D.: Discussion on Dorfman's paper Mechanism of act. of steroid horm., *Internat. ser. of monographies on pure and applied. Biol.*, Pergamon-Press Oxford-London-New York-Paris 1961

61. KOREF, O., T. FEHER, M. H. KAZIAK: Untersuchung der Bindung der Steroidhormone an die Erythrozyten. *Endocrinologie* 49, 198-204 (1966)
62. KORENMAN, G. S., M. B. LIPSETT: Is Testosterone glucuronide uniquely derived from plasma Testosterone. *J. Clin. Invest.* 43, 2125-2131 (1964)
63. KRAMER, M.: Pharmakologie anaboler Steroide. Anabolikum Kolloq. 2-7, Medicus-Verlag Berlin 1964
64. KRÜSKEMPER, H. L.: Anabole Steroide. Thieme-Verlag Stuttgart 1963
65. KUMARI, L., J. W. GOLDZIEHER: In vitro steroidogenesis in normal human ovarian tissue. *Acta endocr.* 52, 455-465 (1966)
66. KURTH, H., B. MENNING, H. HOLTZ: Clearance androgener Hormone. *Dtsch. Gesd. wes.* 19, 884-887 (1963)
67. LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
68. LAMB, E. J., W. J. DIGNAM, R. J. PIOM, H. H. SIMMER: Plasma androgens in women. I. Normal and non-hirsute females, oophorectomized and adrenalectomized patients. *Acta endocr.* 45, 243-253 (1964)
69. LINET, O., A. BARTOVA: The effect of long-term administration of Cortisol and androgenic-anabolic steroids on the rat adrenals. *Acta endocr.* 51, 481-487 (1966)
70. LLOYD, C. W., J. LOBOTSKY, E. J. SEGRE, T. KOBAYASHI, M. L. TAYMER, R. E. BATT: Plasma Testosterone and urinary 17-Ketosteroids in women with hirsutism and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocr.* 26, 314-324 (1966)
71. LOMBARDO, M. E., P. B. HUDSON, F. YANDEL: Studies on the in vitro perfusion of steroids through the dog kidney. *J. Biol. Chem.* 220, 699-711 (1956)
72. LEHNHARTZ, E.: Chemische Physiologie. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
73. LOUTFI, G., F. PERON, R. I. DORFMAN: Formation of 20alpha-Hydroxy-delta-4-pregnen-3-one and delta-4-Androsten-3,17-dione in rodent ovaries. *Endocrinology* 71, 983-985 (1962)

74. MACDONALD, P.C., R.L.van de WIELE, S.LIEBERMANN:
Precursors of the urinary 11-Desoxy-17-Ketosteroids.
J.Clin.Endocr. 22, 1222-1228 (1962)
75. MADDOCL.W.O., W.O.NELSON: Increased Estrogen excretion due
to stimulation of Leydig-cells in adult men, receiving Chorionic-
Gonadotropin. *J.Clin.Endocr.* 11, 769 (1951)
76. MAHESH, V.B., R.B.GREENBLATT: The in vivo conversion of Dehy-
droepiandrosterone and Androstendione to Testosterone in the human.
Acta endocr. 41, 400-406 (1962)
77. MAHESH, V.B., R.B.GREENBLATT: Isolation of Dehydroepiandrosterone
and 17alpha-Hydroxy-delta-5-pregnenolone from the polycystic ovaries
of the Stein-Leventhal-Syndrom.
J.Clin.Endocr. 22, 441-448 (1962)
78. MARRIQ, P.: The testicule endocrenien. *Presse méd.* 72, 2591-2596
(1964)
79. MARSH, J.M., K.SAVARD, B.BAGGETT, J.J.van WYK, L.M.TALBERT:
Estrogen synthesis in a feminizing ovarian granulosa cell tumor.
J.Clin.Endocr. 22, 1196-1200 (1962)
80. MEISSNER, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit P32-Phosphat
und S35-Methionin zum Metabolismus unter dem Einfluß anaboler
Steroide. *Anabolikum Kolloq.* 1963, 23-26, Medicus-Verlag
Berlin 1964
81. MIKHALL, G., J.ZANDER, M.ALLEN: Steroide in human ovarian vein
blood. *J.Clin.Endocr.* 12, 1267-1270 (1963)
82. MITTLER, J.C., M.JOSEPH: Effects of hypothalamic extract and
androgens on pituitary FSH release in vitro.
Endocrinology 78, 500-504 (1966)
83. MOLEN van der H.J.: Produktion und Metabolismus der Androgene.
Organorama (Das Hormon) 4, 4-10 (1964)
84. MOOR de P., M.HINNEKENS: The dissapearance rate of plasma
corticoids in patients with suppressed adrenocortical production.
Acta endocr. 37, 1-13 (1961)
85. MOREAU, L.: Physiologie de la corticosurrénale I. *Presse méd.* 51,
3041-3044 (1964)

86. MOREAU, L.: Physiology de la corticosurrénale II.
Presse méd. 72, 3129-3132 (1964)
87. MORSE, W.I., A.F.CÖARK, S.C.MACLEOD, W.A.ERNST, C.L.GOSSE:
Urine estrogen responses to human chorionic Gonadotropin in young,
old and hypogonadal men. J.Clin.Endocr. 22, 678-682 (1962)
88. MORTIMER, J.G., B.T.RUDD, W.R.BUTT: A virilizing adrenal tumor
in an pubertal boy. J.Clin.Endocr. 24, 842-850 (1964)
89. MOZKOWSKA, A., C.KORDON: Contrôle hypothalamique de la
fonction gonadotrope et variation du taux des GRF chez le rat.
General compar. Endocr. 5, 596-613 (1965)
90. MUND, E.: Cortison und ACTH in der Urologie.
Zschr.Urol. 49, 361-367 (1956)
91. NOALL, W.M., F.ALEXANDER, W.M.ALLEN: Dehydroisoandrosterone
synthesis in the human ovary. Biochim.biophysica Acta 59, 520 f.
(1962)
92. NOCKE, W., H.BREUER, R.KNUPPEN: Isolierung und quantitative Be-
stimmung der vier epimeren Östriele nach Injektion von 16-alpha-
und 16-beta-Hydroxy-Östron beim Menschen.
Acta endocr. 36, 393-403 (1961)
93. OERTEL, G.W., B.EIK-NES: Isolation of Pregnenolone from canine
adrenal vein blood. Acta endocr. 37, 305-308 (1961)
94. OERTEL, G.W.: Isolation 17-Hydroxy-Pregnenolone from peripheral
human blood. Acta endocr. 37, 301-304 (1961)
95. OERTEL, G.W., E.KAISER: Bestimmung von Testosteron im peripheren
Plasma junger Männer. Klin.Wschr. 21, 1146 (1961)
96. OERTEL, G.W., E.KAISER: Determination of Dehydroepiandrosterone,
Androsterone, Etiocholanolone and 17-beta-Hydroxy-Etiocholanolone
in plasma. Clin.Chim.Acta 7, 221-225 (1962)
97. OFSTAD, J., J.LAMVIK, K.F.STOA, R.EMBERLAND: Adrenal steroid
synthesis in amyloid degeneration, localised exclusively to zona
reticularis. Acta endocr. 37, 321-328 (1961)
98. PAULSEN, E.P., E.H.SOBEL, M.S.SHAFRAN: Urinary steroid metabolite
children I. Individual 17-Ketosteroids in children with normal sexual
development. J.Clin.Endocr. 26, 329-339 (1966)

99. PEARSON, J.R., R.P. MARTIN: Biliary metabolites of 17-beta-Estradiol-4-C14 in the bull. *Endocrinology* 78, 510-514 (1966)
100. PEDERSEN-BJERGAARD, K., M. TONNESEN: Oestrogenic, androgenic and gonadotropic substances in the urine of normal women. *Acta endocr.* 1, 38-60 (1948)
101. RABOCH, J., K. REZABEK: Uterotrophic activity in human ejaculate. *J. Clin. Endocr.* 23, 28-32 (1963)
102. RESKO, J.A., K.B. EIK-NES: Diurnal Testosterone levels in peripheral plasma of human male subjects. *J. Clin. Endocr.* 26, 573-576 (1966)
103. RICE, B.F., K. SAVARD: Steroid hormone formation in the human ovary IV. Ovarian stromal competence; formation of radioactive steroid from acetate-1-C14 and action of gonadotrophins. *J. Clin. Endocr.* 26, 593-609 (1966)
104. RIISFELDT, O.: Demonstration of substances with oestrogenic effect in human sperm. *Acta endocr.* 1, 217-221 (1948)
105. RUPP, J., A. CANTAROW, A.E. RAKOFF, A.E. PASCHKIS: Hormone excretion in liver disease and in gynaecomastia. *J. Clin. Endocr.* 11, 688-699 (1951)
106. SANDBERG, A.A., W.R. SLAUNWHITE, J.E. JACKSON, T.F. FRAWLEY: Androgen biosynthesis by ovarian lipid cell tumor. *J. Clin. Endocr.* 22, 929-934 (1962)
107. SCOW, R.O., S.N. HAGAN: Effect of Testosterone propionate and Growth hormone on growth and chemical composition of muscles and other tissues in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 5, 852-858 (1965)
108. SEEMAN, A., R.T. SARACINO: Contribution à l'étude de la formation d'androgènes par l'ovaire. *Acta endocr.* 37, 31-37 (1961)
109. SEEMAN, A., R.T. SARACINO: Contribution à l'étude de la formation d'androgènes par l'ovaire II. *Acta endocr.* 41, 259-264 (1962)
110. SLAUNWHITE, W.R., A.A. SANDBERG, J.E. JACKSON, W.J. STAUBITZ: Effects of Estrogens and HCG on androgen synthesis by human testis. *J. Clin. Endocr.* 22, 992-995 (1962)
111. SLAUNWHITE, W.R., L.T. SAMUELS: Progesterone as a precursor of testicular androgens. *J. Biol. Chem.* 220, 341-352 (1956)

112. STANCAKOVA, A., J. PETRILAK: Zum Problem der Utilisation des Cortisols im peripheren Gewebe. *Endokrinologie* 50, 14-20 (1966)
113. STARKA, L., Z. MATYS, J. JANATA: Der Nachweis von Dehydroepiandrosteron in menschlichen sklerocystischen Ovarien. *Clin. Chim. Acta* 6, 776-779 (1962)
114. STITCH, S. R., R. E. OAKLEY, S. S. ECCLES: The biosynthesis and metabolism of Oestrogens in the rat I. Conversion of 4-C¹⁴-Testosterone into C¹⁴-Oestradiol-17-beta by the rat ovary. *Biochem. J.* 88, 70-76 (1963)
115. SCHRIEFERS, H., G. SCHARLAU, F. PHL: Corticosteroid Umsatz und Corticosteroidproduktion bei Ratten unter der Behandlung mit anabolen Substanzen. *Acta endocr.* 48, 263-271 (1965)
116. SCHRIEFERS, H., M. PITTEL, F. POHL: Über den Einfluß des Ernährungszustandes der Ratte auf den Cortison- und Kohlehydratstoffwechsel. *Acta endocr.* 40, 140-150 (1962)
117. TONUTTI, E., O. WELLER, E. SCHUCHARDT, E. HEINKE: Die männliche Keimdrüse. Thieme-Verlag Stuttgart 1960
118. UETE, T., A. J. BLAIR: Autoregulatory system of Corticosteroid-metabolism in the liver. *Metabolism* 8, 904-911 (1965)
119. VARON, H. H., J. C. TOUCHSTONE, J. J. CHRISTIAN: Biological conditions modifying quantity of 17-Hydroxy-Corticoids. *Acta endocr.* 51, 488-496 (1966)
120. VERMEULEN, A.: Beeinflussung der Kortisolproduktion und des Kortisol-metabolismus durch anabole Steroide. *Anabolikum Kolloq.* 1963, 67-69, Medicus-Verlag Berlin 1964
121. VERMEULEN, A.: Role of the erythrocytes in transport and metabolism of 4-C¹⁴-Cortisol. *Acta endocr.* 37, 348-352 (1961)
122. VERMEULEN, A.: Der antikatabole Effekt anaboler Steroide. *Anabolikum Kolloq.* 1963, 420 f., Medicus-Verlag Berlin 1964
123. WACKER, A.: Zum Wirkungsmechanismus der Hormone. *Anabolikum Kolloq.* 1963, 404-409, Medicus-Verlag Berlin 1964
124. WALLACE, Z. E., S. LIEBERMANN: Biosynthesis of Dehydroisoandrosterone sulfate by human adrenocortical tissue. *J. Clin. Endocr.* 22, 90-94 (1963)

125. WELIKY, I., L.L.ENGEL: Metabolism of Progesterone-4-C14 and Pregnenolone-7-alpha-H3 by human adrenal tissue.
J.Biol.Chem. 238, 1302-1307 (1963)
126. WERNER, M., A.HITZ, H.THÖLEN, H.R.BAUMANN: Stoffwechsel-
untersuchungen am Menschen mit einem anabolen Steroid.
Klin.Wschr. 19, 998-1006 (1961)
127. WIED de D.: Effect of hypothalamic lesions and hypophysectomie
on corticosteroidproduction in vitro and on adrenal weights in rats.
Acta endocr. 37, 279-287 (1961)
128. WIELE van der R.L., P.C.MAC DONALD, E.BOLTE, S.LIEBERMANN:
Precursors of the urinary 11-desoxy-17-Ketosteroids.
J.Clin.Endocr. 22, 1207-1221 (1962)
129. ZICHA, L.: Beeinflussung von Glukocorticoidwirkungen durch Anabolika.
Anabolikum Kolloq. 1963, 422 f., Medicus-Verlag Berlin 1964

Für die Überlassung des Themas, besonders aber für die trotz langdauernder Krankheit durchgeführte Korrektur der Arbeit schulde ich meinem verehrten Doktorvater, Herrn Professor Dr. Duesberg, meinen aufrichtigsten Dank.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Dr. Pierach für die mehrfachen Durchsichten der Arbeit und die damit verbundenen wertvollen Hinweise.

LEBENS LAUF

Am 23.8.1942 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Walter Finkenauer und seiner Frau Marianne, geb. Groß, in Bad Kreuznach geboren.

Von 1948-1952 besuchte ich die Kreuznacher Ringschule und kam nach bestandener Aufnahmeprüfung in die Sexta des altsprachlichen Gymnasiums in Bad Kreuznach. 1954 wechselte ich in die Quinta des neusprachlichen Gymnasiums der Lina-Hilger-Schule über. Dort bestand ich im Frühjahr 1962 das Abitur.

Im Mai 1962 immatrikulierte ich mich an der Universität Mainz für das medizinische Studium. Nach dem 2.Semester bestand ich das Vorphysikum und nach dem 5.Semester das Physikum.

Mitte August 1967 begann das Staatsexamen, welches ich im Januar 1968 beendete.

